

Siriraj Internal Medicine Board Review

4th Edition

บรรณาธิการ

สุพจน์ พงศ์ประสบชัย

นิธิพัฒน์ เจียรกุล

Siriraj Internal Medicine Board Review
4th Edition

พิมพ์ครั้งที่ 1
พ.ศ. 2557

ISBN 978-616-279-473-5

ราคา 600.00 บาท

สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร
3/3 สุขุมวิท 49 แขวงคลองตันเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพมหานคร 10110
โทร. 0-2258-7954, 0-2662-4347
โทรสาร 0-2258-7954
E-mail : bkkmed@gmail.com

คำนำ

อายุรศาสตร์เป็นวิชาที่เป็นฐานและแกนของวิชาแพทย์อื่นๆ ทุกสาขา เป็นศาสตร์ที่มีทั้งความกว้าง ความลึก ความละเอียดงดงาม และความน่าทึ่ง อายุรแพทย์หรือแพทย์ที่กำลังศึกษาเพื่อเป็นอายุรแพทย์ในอนาคตมักประสบกับความท้าทายคือ เนื้อหาที่มากมาย และมีความเปลี่ยนแปลงเป็นพลวัต ทำให้การทบทวนเนื้อหาให้ทั้งครบถ้วนและทันสมัยเป็นเรื่องยาก

หนังสือ Siriraj Internal Medicine Board Review นี้เป็นส่วนหนึ่งในแผนงานของคณะกรรมการการศึกษาหลังปริญญา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ภายใต้วิสัยทัศน์ *"เชี่ยวชาญศาสตร์สรรพ์ ยึดมั่นคุณธรรม ชี้นำสังคม"* ที่พยายามสรุปทบทวนเนื้อหาที่สำคัญทางอายุรศาสตร์อย่างสั้นๆ โดยอิงตามหลักสูตรของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย เพื่อให้อายุรแพทย์ แพทย์ผู้สนใจ หรือแพทย์ประจำบ้านใช้เป็นคู่มือขณะปฏิบัติงานดูแลผู้ป่วย หรือเพื่อทบทวนก่อนสอบ

เนื้อหาในหนังสือ Siriraj Internal Medicine Board Review ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 4 นี้ประกอบด้วยบทนิพนธ์ที่ครอบคลุมทุกสาขาทางอายุรศาสตร์รวม 96 บท เพื่อให้เนื้อหาและจำนวนหน้าของแต่ละบทไม่ยาวเกินไปและสามารถบรรจุได้ในหนังสือเล่มเดียว คณะบรรณาธิการจึงอนุโลมในการใช้ตัวย่อและศัพท์ภาษาอังกฤษที่ผู้อ่านคุ้นหูโดยมิได้พยายามแปลเป็นภาษาไทยทั้งหมดแบบตำราทั่วไปเพื่อให้ผู้อ่านสามารถใช้เวลาในการทำความเข้าใจสั้นที่สุด คณะบรรณาธิการขอขอบคุณอาจารย์ผู้นิพนธ์ทุกท่านที่อุตสาหะนิพนธ์ต้นฉบับจนครบถ้วนสมบูรณ์และทันเวลา

อย่างไรก็ตามคณะบรรณาธิการยังเชื่อมั่นว่าการอ่านตำรามาตรฐานของต่างประเทศยังคงมีความสำคัญและจำเป็น รวมทั้งความรู้ด้านทฤษฎีทางการแพทย์ก็เป็นเพียงองค์ประกอบเดียวในการเป็นอายุรแพทย์ที่ดี แต่จะขาดซึ่งทักษะในการดูแลผู้ป่วยจริงรวมทั้งเจตคติที่ดีมิได้ จึงหวังให้ผู้อ่านนำความรู้ที่ได้จากหนังสือเล่มนี้ไปเสริมการเรียนรู้ที่แท้จริง คือ การดูแลผู้ป่วย ให้ดียิ่งขึ้นต่อๆไป

สุพจน์ พงศ์ประสบชัย

นิธิพัฒน์ เจียรกุล

กิตติกรรมประกาศ

บูรพคณาจารย์ทุกท่านของผู้นิพนธ์ ที่ประสิทธิประสาทความรู้ และอบรมศิษย์จนมีวันนี้

ศาสตราจารย์นายแพทย์ วันชัย วนะชิวนาวิน หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ที่สนับสนุนและเป็นกำลังใจแก่อาจารย์ในภาควิชาฯ ให้ทำสิ่งดี ๆ แก่ลูกศิษย์ แม้จะเหนื่อยยาก

นักศึกษาแพทยธนัตถ์ เจริญผล คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล สำหรับภาพประกอบปก

ลูกศิษย์ทุกคน ที่ให้เกียรติครูได้เป็นครูของท่าน

“เชี่ยวชาญศาสตร์สรรพ์
ยึดมั่นคุณธรรม
ชี้นำสังคม”

ผู้นิพนธ์

ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

สาขาวิชาหทัยวิทยา

ณัฐวุฒิ วงษ์ประภารัตน์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์

เมทินี กิตติโพวานนท์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง

อดิศักดิ์ มณีไสย
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค

นิธิพัฒน์ เจียรกุล
รองศาสตราจารย์นายแพทย์

นัฐพล ฤทธิ์ทยมัย
อาจารย์นายแพทย์

เบญจมาศ ช่วยชู
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง

พิมล รัตนาอัมพวัลย์
อาจารย์แพทย์หญิง

ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์

สุรีย์ สมประดีกุล
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร

วัชรศักดิ์ โชติยะปุตตะ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์

ทวีศักดิ์ แทนวันดี
รองศาสตราจารย์นายแพทย์

สุพจน์ พงศ์ประสบชัย
รองศาสตราจารย์นายแพทย์

สุพจน์ นิ่มอนงค์
อาจารย์นายแพทย์

สาขาวิชาวักกะวิทยา

ชัยรัตน์ ฉายากุล
ศาสตราจารย์นายแพทย์

ทวี ชาญชัยรุจิรา
รองศาสตราจารย์นายแพทย์

รัตนา ชวนะสุนทรพจน์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง

อรรถพงศ์ วงศ์วิวัฒน์
รองศาสตราจารย์นายแพทย์

สาขาวิชาประสาทวิทยา

กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง

โชติพัฒน์ ด่านชัยวิจิตร
อาจารย์นายแพทย์

ยงชัย นิละนนท์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์

ศรัทธาวุธ วงศ์เวียงจันทร์
อาจารย์นายแพทย์

สาขาวิชาต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิสม

ทวีศักดิ์ วรรณชาลี
อาจารย์นายแพทย์

ธาดา คุณาวิศรุต
อาจารย์นายแพทย์

นันทกร ทองแตง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง

ระวีวรรณ เลิศวัฒนารักษ์
อาจารย์แพทย์หญิง

อภิรดี ศรีวิจิตรกมล
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง

สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม

วันรัชดา คัชมาตย์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง

อัจฉรา กุลวิสุทธิ์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง

สาขาวิชาโรคติดเชื้อและอายุรศาสตร์เขตร้อน

ณสิกาญจน์ อังคเศกวินัย
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง

พรพรรณ กู้มานะชัย
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง

ภิญโญ รัตนาอัมพวัลย์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง

เมธี ชยะกุลคีรี
รองศาสตราจารย์นายแพทย์

รุจิภาส สิริจตุภัทร
อาจารย์นายแพทย์

อนุภพ จิตต์เมือง
อาจารย์นายแพทย์

สาขาวิชาโลหิตวิทยา

ธีระ ฤชุตระกูล
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์

ยิ่งยง ชินธรรมมิตร์
อาจารย์นายแพทย์

อาจรบ คูหาภินันทน์
อาจารย์นายแพทย์

เอกพันธ์ ครุพงศ์
อาจารย์นายแพทย์

เอกพล อัจฉริยะประสิทธิ์
อาจารย์นายแพทย์

สาขาวิชาเคมีบำบัด

นพดล โสภารัตนาไพศาล
อาจารย์นายแพทย์

สาขาวิชาเวชบำบัดวิกฤต

เอกรินทร์ ภูมิพิเชฐ์
อาจารย์นายแพทย์

สาขาวิชาความดันโลหิตสูง

วีรนุช รอบสันติสุข
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง

สิริสวัสดิ์ วันทอง
อาจารย์แพทย์หญิง

สาขาวิชาเวชพันธุศาสตร์

มานพ พิทักษ์ภากร
รองศาสตราจารย์นายแพทย์

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ปัจฉิมวัย

วราลักษณ์ ศรีนนท์ประเสริฐ
ผู้ช่วยศาสตราจาย์แพทย์หญิง

สาขาวิชาโภชนาการคลินิก

พรพจน์ เปรมโยธิน
อาจารย์นายแพทย์

สาขาวิชาโรคภูมิแพ้

ต่อพงษ์ ทองงาม
รองศาสตราจารย์นายแพทย์

ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

สัมมน โฉมฉาย
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์

ภาควิชาตจวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

จรัสศรี ฬียาพรรณ
อาจารย์แพทย์หญิง

สุมานัส บุณยะรัตเวช
อาจารย์นายแพทย์

สารบัญ

General Medicine

Cardiology and Hypertension

Chest

Gastroenterology

Nephrology

Neurology

Rheumatology

Endocrinology

Hematology/Oncology

Infectious Diseases

Critical Care

Miscellaneous

1 Internal Medicine Training

นิธิพัฒน์ เจียรกุล

ความเป็นมา

สาขาอายุรศาสตร์เป็นสาขาที่สำคัญและเป็นรากฐานของวิชาการทางการแพทย์ เนื่องจากเป็นสาขาวิชาที่ครอบคลุมวิทยาการแพทย์ทั้งในด้านกว้างและด้านลึก อีกทั้งโรคทางอายุรศาสตร์ก็มีความหลากหลายทั้งในด้านความชุก ความรุนแรง ความสลับซับซ้อน และความรีบด่วน นอกจากนี้ยังเป็นวิชาที่มีความก้าวหน้าทางวิชาการอย่างรวดเร็ว ซึ่งล้วนท้าทายความรู้ความสามารถของอายุรแพทย์ในการให้การวินิจฉัย การดูแลรักษาผู้ป่วยแบบองค์รวม และการติดตามความรู้ความก้าวหน้าให้ทันอายุรแพทย์ต้องมีความรู้ความชำนาญ เจตคติ คุณธรรม จริยธรรม และคุณสมบัติอื่นๆ หลายด้าน ตลอดจนต้องเป็นผู้ที่รู้ข้อจำกัดของตนเอง และมีความสามารถในการเรียนรู้อย่างต่อเนื่อง

การฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์เริ่มดำเนินการในประเทศไทยมาตั้งแต่ช่วงปี พ.ศ. 2510 ภายใต้การกำกับดูแลของแพทยสภา ต่อมาในปี พ.ศ. 2526 เมื่อมีการจัดตั้งราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย จึงมีการถ่ายโอนอำนาจความรับผิดชอบมาอยู่ภายใต้การดูแลของคณะอนุกรรมการฝึกอบรมและสอบ ในปี พ.ศ. 2550 ได้มีการปรับปรุงหลักสูตรการฝึกอบรมเป็นครั้งที่ 3 และเริ่มใช้กับแพทย์ประจำบ้านที่เข้ารับการฝึกอบรมในปีการศึกษา 2551 โดยใช้ชื่อเป็น "หลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านเพื่อวุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรมสาขาอายุรศาสตร์" และใช้ภาษาอังกฤษว่า "Residency Training in Internal Medicine" โดยมีระยะเวลาการฝึกอบรมรวม 3 ปี เมื่อผู้เข้ารับการฝึกอบรมสำเร็จแล้วจะได้รับ "วุฒิบัตรเพื่อแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรมสาขาอายุรศาสตร์" หรือ "Diploma of the Thai Board of Internal Medicine" โดยมีชื่อย่อว่า "ว.ว. สาขาอายุรศาสตร์" หรือ "Diploma, Thai Board of Internal Medicine"

สถาบันฝึกอบรม

สถาบันฝึกอบรมจะต้องมีแพทย์จำนวนอย่างน้อย 10 คน ซึ่งได้รับหนังสือวุฒิบัตรหรืออนุมัติบัตรสาขาอายุรศาสตร์หรือสาขาเทียบเท่าของแพทยสภา คือ ประสาทวิทยา โรคเลือด มะเร็งวิทยา และตจวิทยา อีกทั้งต้องเป็นสมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ สำหรับอาจารย์ผู้รับผิดชอบการฝึกอบรมของสถาบันฝึกอบรม จะต้องปฏิบัติงานทางด้านอายุรศาสตร์มาแล้วไม่น้อยกว่า 5 ปี

สถาบันฝึกอบรมมีสถานภาพหลายอย่างตามบทบาทหน้าที่ในการฝึกอบรม คือ

1. **สถาบันฝึกอบรมหลัก** สามารถจัดให้ผู้เข้ารับการฝึกอบรมได้รับประสบการณ์จากสถาบันฝึกอบรมตลอดหลักสูตร หรือเป็นเวลาไม่ต่ำกว่าระยะเวลา 2 ใน 3 ของหลักสูตร
2. **สถาบันฝึกอบรมสมทบ** จัดการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านในส่วนที่สถาบันหลักไม่สามารถจัดประสบการณ์ได้ โดยกิจกรรมดังกล่าวเมื่อรวมกันแล้วต้องมีระยะเวลารวมกันไม่ต่ำกว่า 3 เดือน และไม่เกิน 1 ใน 3 ของระยะเวลาของหลักสูตร
3. **สถาบันร่วมฝึกอบรมร่วม** คือ สถาบันฝึกอบรมตั้งแต่ 2 แห่งขึ้นไปที่ดำเนินการจัดทำหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านและได้รับอนุมัติจากแพทยสภาให้เปิดเป็นสถาบันฝึกอบรมร่วมกัน โดยจัดให้ผู้เข้ารับการฝึกอบรมได้รับประสบการณ์จากทุกสถาบัน โดยแต่ละแห่งมีเวลาไม่ต่ำกว่า 1 ใน 3 ของระยะเวลาของหลักสูตร
4. **สถาบันฝึกอบรมกิจกรรมเลือก** เป็นสถาบันฝึกอบรมที่จัดประสบการณ์เพิ่มเติมให้กับผู้เข้ารับการฝึกอบรมที่สนใจได้ในลักษณะของกิจกรรมเลือก (elective) โดยมีระยะเวลาไม่เกิน 3 เดือน

สถาบันฝึกอบรมสามารถรับผู้เข้ารับการฝึกอบรมแต่ละปีได้ในสัดส่วน 1 คนต่ออาจารย์ผู้ฝึกอบรม 2 คน รวมทั้งต้องมีงานบริการที่ครบตามกำหนด คือ มีจำนวนผู้ป่วยนอกอายุรกรรมอย่างน้อย 500 ครั้งการตรวจ/สัปดาห์ และมีจำนวนผู้ป่วยในอายุรกรรมอย่างน้อย 150 ครั้งการรับไว้ในโรงพยาบาล/เดือน

วัตถุประสงค์

แพทย์ที่ผ่านการฝึกอบรมเป็นแพทย์เฉพาะทางสาขาอายุรศาสตร์ จะมีคุณสมบัติและความรู้ความสามารถ

ดังนี้

1. มีคุณธรรม จริยธรรม และเจตคติอันดีต่อผู้ป่วย ญาติ ผู้ร่วมงาน เพื่อนร่วมวิชาชีพ และชุมชน

2. ปฏิบัติตามข้อบังคับของแพทยสภาว่าด้วยการรักษาจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม

3. มีความคิดตามหลักวิทยาศาสตร์และความคิดสร้างสรรค์ ในการสร้างความรู้ใหม่และพัฒนาระบบบริการสุขภาพ

4. มีความสนใจใฝ่รู้และขวนขวายหาความรู้ความชำนาญเพิ่มเติมอยู่เป็นนิจ สามารถเรียนรู้และเพิ่มประสบการณ์ได้ด้วยตนเองและจากการปฏิบัติ

5. มีความรู้ความสามารถในด้านวิชาการสาขาอายุรศาสตร์อย่างรอบด้าน สามารถนำไปใช้ในการแก้ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยและสังคมได้ดี

6. มีทักษะที่ดีในการซักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วย ทำหัตถการทางอายุรศาสตร์ที่ไม่ซับซ้อน คิดสังเคราะห์และวางแผนการดูแลรักษาได้อย่างเหมาะสม

7. วินิจฉัย บำบัดรักษา รวมทั้งป้องกันโรคหรือภาวะผิดปกติทางอายุรศาสตร์ที่พบโดยทั่วไปในประเทศไทยได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม

8. บันทึกเวชระเบียนผู้ป่วยอย่างสมบูรณ์และสม่ำเสมอ

9. มีทักษะที่ดีในการสื่อสารกับผู้ป่วยและญาติ รวมถึงกับผู้ร่วมงาน

10. เป็นที่ปรึกษาและให้คำแนะนำแก่แพทย์และบุคลากรอื่นที่อยู่ในทีมสุขภาพปฏิบัติงานเป็นทีมได้เป็นอย่างดี

11. รู้ขอบเขตและขีดความสามารถของตนเอง และปรึกษาผู้อื่นตามความเหมาะสม สามารถค้นคว้าความรู้เพิ่มเติมได้เองโดยเฉพาะการใช้ระบบเวชสารสนเทศ

12. มีความรู้และสามารถดำเนินการวิจัยได้

13. เข้าใจและทำงานเข้ากับระบบการแพทย์และสาธารณสุขของประเทศได้ดี มีความตระหนักในการใช้ทรัพยากรสุขภาพอย่างเหมาะสม

วิธีการฝึกอบรม

ผู้เข้ารับการฝึกอบรมจะต้องได้รับใบอนุญาตประกอบวิชาชีพเวชกรรมและผ่านการปฏิบัติงานตามโครงการเพิ่มพูนทักษะ สำหรับผู้เข้ารับการฝึกอบรมที่มีต้นสังกัดต้องปฏิบัติงานชดใช้ทุนอย่างน้อย 1 ปี ผู้สมัครที่ไม่มีต้นสังกัดจะต้องได้รับใบอนุญาตประกอบวิชาชีพเวชกรรมไม่ต่ำกว่า 3 ปี

จัดการฝึกอบรมโดยให้ปฏิบัติงานในการดูแลผู้ป่วยอายุรศาสตร์ทั่วไปเป็นเวลาอย่างน้อย 21 เดือน และปฏิบัติงานในสาขาเฉพาะทางต่างๆ ของอายุรศาสตร์ รวมกันไม่เกิน 15 เดือน โดยมีโครงสร้างในแต่ละชั้นปี ดังนี้

ระดับปีที่ 1

1. ปฏิบัติงานรับผิดชอบผู้ป่วยทางอายุรศาสตร์ทั้งผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก รวมทั้งห้องฉุกเฉินและหอผู้ป่วยวิกฤติในความควบคุมของอาจารย์ผู้ให้การฝึกอบรม

2. ร่วมในกิจกรรมทางวิชาการ เช่น การสอนข้างเตียง การประชุมวิชาการ และ วารสารสโมสร เป็นต้น

3. ได้รับการฝึกอบรมเกี่ยวกับรังสีวินิจฉัยสำหรับโรคที่พบบ่อย

4. ได้รับการฝึกอบรมเกี่ยวกับหัตถการ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจพิเศษต่างๆ ที่ใช้ในอายุรศาสตร์

5. ควรจัดให้มีการปฏิบัติงานดูแลผู้ป่วยนอกอย่างต่อเนื่องอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ครั้งละ 2 - 3 ชม. ยกเว้นในช่วงที่ปฏิบัติงานในหอผู้ป่วยวิกฤติและห้องฉุกเฉิน

6. เรียนวิทยาศาสตร์การแพทย์พื้นฐานประยุกต์

ระดับปีที่ 2 และ 3

1. ปฏิบัติงานเป็นแพทย์ประจำบ้านหัวหน้าหอผู้ป่วย (ward chief) ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม รวมทั้งห้องฉุกเฉินและหอผู้ป่วยวิกฤติ

2. ปฏิบัติงานในสาขาวิชาเฉพาะทางต่างๆ ของอายุรศาสตร์

3. ปฏิบัติงานรับปรึกษาปัญหาอายุรกรรมสำหรับผู้ป่วยต่างแผนกหรือภาควิชา

4. ช่วยสอนและปฏิบัติงานตามที่ได้รับมอบหมาย

เกณฑ์มาตรฐานการฝึกอบรม

1. การปฏิบัติงานในแต่ละสาขาวิชาเฉพาะทางที่เลือกจะต้องมีระยะเวลาในการปฏิบัติงานไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์และไม่เกิน 3 เดือน สามารถจัดให้แพทย์ประจำบ้านปฏิบัติงานแบบผสมผสานหลายสาขาวิชาควบคู่กันไปได้แต่ไม่เกิน 3 สาขาวิชา โดยไม่แยกช่วงเวลาในการปฏิบัติงานแต่ละสาขาจากกัน

2. จัดให้มีวิชาเลือกอย่างน้อย 1 เดือน ทั้งในสาขาอายุรศาสตร์หรือสาขาวิชาอื่นตามที่สถาบันฝึกอบรมเห็น

สมควร และได้รับการรับรองจากแพทยสภา

3. ควรจัดประสบการณ์การเรียนรู้ด้านอายุรศาสตร์ในโรงพยาบาลระดับทุติยภูมิ หรือ โรงพยาบาลส่วนภูมิภาคอย่างน้อย 1 เดือน

4. จัดให้แพทย์ประจำบ้านมีประสบการณ์การเรียนรู้โรคหรือความผิดปกติ และทำหัตถการทางอายุรศาสตร์ทั่วไป ในระหว่างการฝึกอบรม 3 ปี ตามเกณฑ์ขั้นต่ำที่ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทยกำหนด

5. แพทย์ประจำบ้านต้องทำงานวิจัยทางการแพทย์หรือวิเคราะห์วารสาร โดยเป็นผู้วิจัยหลักหรือผู้นิพนธ์หลัก ผลงานจะต้องส่งให้กับราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ ภายในวันที่ 31 มีนาคมของทุกปีการศึกษา เพื่อดำเนินการพิจารณาให้คะแนนโดยคิดเป็นร้อยละ 5 ของคะแนนการสอบภาคปฏิบัติทั้งหมด

การประเมินผล

สถาบันฝึกอบรมจะต้องจัดให้มีการประเมินผลการปฏิบัติงานของผู้เข้ารับการฝึกอบรม ดังนี้

1. การประเมินระหว่างการฝึกอบรม จัดให้มีการประเมินเพื่อพัฒนาความรู้ ทักษะ และเจตคติ รวมทั้งประเมินการเขียนเวชระเบียน การประเมินให้บันทึกในสมุดคู่มือแพทย์ประจำบ้านเป็นรายบุคคลเพื่อสามารถให้ข้อมูลกับผู้เข้ารับการฝึกอบรมใช้ประกอบการพัฒนาตามเวลาจริง และเพื่อใช้ประกอบการพิจารณาเลื่อนระดับชั้นการฝึกอบรม

2. การประเมินเพื่อวุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรมสาขาอายุรศาสตร์ ประกอบด้วยการสอบภาคทฤษฎีด้วยข้อสอบปรนัยและข้อเขียนอย่างสั้น (shore answer question, SAQ) สำหรับการแปลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการบางอย่าง โดยให้สิทธิในการสอบได้ตั้งแต่ฝึกอบรมครบ 23 เดือน และภาคปฏิบัติด้วยการสอบรายสั้น รายยาว และการแปลผลทางห้องปฏิบัติการ โดยสอบในกลางปีที่ 3 และในเดือนมิถุนายนเมื่อสิ้นสุดการฝึกอบรม การสอบภาคทฤษฎีและภาคปฏิบัติเมื่อสอบผ่านแต่ละส่วนสามารถใช้ได้อีก 3 ปีนับจากการสอบผ่าน ถ้าสอบผ่านไม่ครบตามกำหนดในอีก 3 ปีต้องสอบใหม่ เกณฑ์การตัดสินภาคทฤษฎีใช้หลักอิงเกณฑ์ โดยใช้ค่าเฉลี่ยของเกณฑ์ผ่านของข้อสอบแต่ละข้อ (minimal passing level, MPL) ส่วนภาคปฏิบัติใช้อิงเกณฑ์ที่ร้อยละ 60 สำหรับการสอบรายสั้น รายยาว และผลงานวิจัย และใช้เกณฑ์ค่า MPL สำหรับการแปลผลทางห้องปฏิบัติการ

การประกันคุณภาพการฝึกอบรม

สถาบันฝึกอบรมจะต้องจัดให้มีระบบและกลไกประกันคุณภาพการฝึกอบรมภายใน และจะต้องได้รับการประเมินคุณภาพจากคณะอนุกรรมการฝึกอบรมและสอบฯ สาขาอายุรศาสตร์ ของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ ทุกๆ 5 ปี

การติดตามกำกับดูแลสถาบันฝึกอบรม

ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ จัดให้มีการติดตามกำกับดูแลสถาบันฝึกอบรม ที่ได้รับอนุมัติให้เปิดการฝึกอบรมเป็นระยะๆ โดยมอบหมายให้คณะอนุกรรมการฝึกอบรมและสอบฯ เป็นผู้ดำเนินการตามแนวทางที่แพทยสภากำหนด ในกรณีที่สถาบันฝึกอบรมขาดความพร้อมหรือขาดคุณสมบัติบางอย่าง จะให้มีการยุติการฝึกอบรมชั่วคราวจนกว่าจะมีการปรับปรุงแก้ไข หากพบว่าสถาบันฝึกอบรมใดไม่มีผู้สมัครเข้ารับการฝึกอบรมติดต่อกันเกิน 5 ปี ให้พักการประกาศรับสมัครแพทย์ประจำบ้านสำหรับสถาบันฝึกอบรมนั้นไว้ก่อน จนกว่าคณะอนุกรรมการฝึกอบรมและสอบฯ จะได้ประเมินสถาบันฝึกอบรมนั้นว่ายังมีความพร้อมในการฝึกอบรมตามเกณฑ์ที่กำหนด สำหรับสถาบันฝึกอบรมใดที่ไม่มีผู้สมัครเข้ารับการฝึกอบรมในหลักสูตรใดติดต่อกันเกิน 10 ปี ให้ยกเลิกการเป็นสถาบันฝึกอบรม

2 Medical Professionalism

นิธิพัฒน์ เจียรกุล

วิชาชีพแพทย์เป็นอาชีพที่ต้องอาศัยศาสตร์ที่มีความจำเพาะผสมผสานกับศิลปะในการประยุกต์ใช้ความรู้ความสามารถให้เหมาะสมกับผู้ป่วยจริงในแต่ละราย โดยทั่วไปประชาชนคนธรรมดาไม่สามารถจะรู้ได้ด้วยสามัญสำนึกธรรมดาว่าสิ่งที่แพทย์กระทำอยู่ถูกต้องตามหลักวิชาหรือถูกต้องตามหลักจริยธรรมหรือไม่ ดังนั้นผู้ที่จะรู้และควบคุมให้การประกอบวิชาชีพเป็นไปอย่างถูกต้องเหมาะสมก็คือบุคคลในวิชาชีพเดียวกันเอง มิเช่นนั้นสมาชิกส่วนอื่นของสังคมก็จะเข้ามาก้าวก่ายและทำให้ศักดิ์ศรีแห่งวิชาชีพแพทย์เสื่อมเสียและขาดการยอมรับไป ปัจจุบันการประกอบวิชาชีพเวชกรรมของอายุรแพทย์กำลังถูกสั่นคลอนจากการเปลี่ยนแปลงของระบบให้บริการสุขภาพในยุคใหม่ เปรียบเสมือนสิ่งที่กำลังท้าทายธรรมชาติและคุณค่าของวิชาชีพแพทย์ที่อยู่เคียงคู่กับวิวัฒนาการมนุษย์มาช้านาน ภายใต้สถานการณ์ที่สังคมกำลังจับตามองอย่างใกล้ชิดนี้ สมควรที่เหล่าอายุรแพทย์และแพทย์อื่นๆ จะต้องร่วมกันกำหนดมาตรฐานที่จะธำรงไว้ซึ่งศักดิ์ศรีของวิชาชีพแห่งหมู่มวลสมาชิก

ในปี พ.ศ. 2545 ที่ประชุมร่วมระหว่าง European Federation of Internal Medicine, American College of Physician-American Society of Internal Medicine (ACP-ASIM), และ American Board of Internal Medicine (ABIM) ได้กำหนดขอบเขตของการตระหนักในศักดิ์ศรีวิชาชีพแพทย์ (medical professionalism) ในยุคโลกาภิวัฒน์[1] ซึ่งประกอบด้วย บทนำ ปฏิญญา 3 ข้อ และพันธะสัญญา 10 ประการ ดังนี้

บทนำ

การตระหนักในศักดิ์ศรีวิชาชีพแพทย์เป็นสัญญาพื้นฐานที่อายุรแพทย์ให้ไว้กับสังคม โดยจะต้องให้ความสำคัญกับประโยชน์ของตัวผู้ป่วยมากกว่าต่อตัวแพทย์ ธำรงรักษาไว้ซึ่งมาตรฐานของความรู้ความสามารถ คุณธรรม และจริยธรรม และเป็นผู้ให้ความรู้และชี้นำสังคมในด้านสุขภาพอย่างถูกต้อง รายละเอียดในสัญญาพื้นฐานนี้จะต้องมีการตกลงทำความเข้าใจกันระหว่างสังคมกับบุคลากรในวิชาชีพแพทย์ทั้งในด้านของรายบุคคลและในฐานะองค์กรวิชาชีพแพทย์

ปัจจุบันวิชาชีพแพทย์กำลังเผชิญกับการท้าทายจากการขยายตัวรุดหน้าด้านเทคโนโลยี การเปลี่ยนแปลงของระบบทุนนิยม ปัญหาการกระจายบริการสาธารณสุข การก่อการร้ายด้วยวัตถุชีวภาพ และปัญหาโลกาภิวัตน์อื่นๆ ผลพวงจากสิ่งนี้ทำให้อายุรแพทย์เกิดความยากลำบากสำหรับภาระหน้าที่การรับผิดชอบต่อผู้ป่วยและสังคม หนทางหนึ่งที่จะทำให้พวกเราอยู่รอดได้อย่างเชิดหน้าชูตาคือ การยึดมั่นในหลักการพื้นฐานสากลของการตระหนักในศักดิ์ศรีแห่งวิชาชีพแพทย์ อันเป็นอุดมคติที่สมควรยึดมั่นของผู้ประกอบวิชาชีพแพทย์ทุกคน

การประกอบวิชาชีพแพทย์ไม่ว่าในภูมิภาคใดของโลกถูกฝังลึกลงไปในส่วนหนึ่งของขนบประเพณีประจำชาติ บทบาทของแพทย์ในฐานะผู้เยียวยาได้รับการเชิดชูมาแต่โบราณกาล ผู้ประกอบวิชาชีพแพทย์ต้องกล้ายืนหยัดทัดทานการลุกล้ำจากฝ่ายการเมือง ความไม่เท่าเทียมทางกฎหมาย และแรงกดดันทางการตลาด แม้ว่าจะมีความแตกต่างกันในรายละเอียดการประกอบวิชาชีพแพทย์ในแต่ละบริบทของสังคมที่ซับซ้อนและหลากหลาย แต่ทั้งหมดทั้งปวงยังคงอยู่ร่วมกันได้ภายใต้ปฏิญญาและพันธะสัญญาที่เป็นสากลสำหรับการตระหนักในศักดิ์ศรีแห่งวิชาชีพแพทย์

ปฏิญญาพื้นฐาน 3 ข้อ

1. การถือประโยชน์สุขของผู้ป่วยเป็นกิจที่หนึ่ง อายุรแพทย์ควรต้องมุ่งมั่นอุทิศตนเพื่อให้เกิดประโยชน์กับผู้ป่วย การเห็นแก่ประโยชน์ผู้อื่นมากกว่าประโยชน์ส่วนตนเป็นหัวใจสำคัญสำหรับความสัมพันธ์ที่ดีระหว่างแพทย์กับผู้ป่วย จะต้องไม่ปล่อยให้แรงจูงใจเชิงพาณิชย์ กระแสบีบคั้นทางสังคม หรือความเร่งด่วนในเชิงบริหารมาทำให้หลักการนี้เบี่ยงเบนไป

2. การเคารพสิทธิของผู้ป่วย อายุรแพทย์จะต้องซื่อสัตย์กับผู้ป่วยและเป็นผู้ส่งเสริมให้พวกเขามีส่วนร่วมตัดสินใจในการวางแผนดูแลรักษา การตัดสินใจของผู้ป่วย

ถือเป็นสิ่งสำคัญสูงสุดตราบเท่าที่ยังคงสอดคล้องกับหลักจริยธรรม และไม่เป็นการเรียกร้องการดูแลรักษาที่สิ้นเปลืองโดยไม่เหมาะสม

3. ความเท่าเทียมกันทางสังคม อายุรแพทย์ต้องส่งเสริมการเข้าถึงระบบสุขภาพโดยเสมอภาค รวมไปถึงการกระจายทรัพยากรสุขภาพอย่างเท่าเทียม จะต้องมีส่วนร่วมในการทำให้การแบ่งแยกในระบบสุขภาพหมดสิ้นไป ไม่ว่าจะเป็นการแบ่งแยกโดยสัญชาติ เชื้อชาติ เพศ เศรษฐานะ ศาสนา หรือการแบ่งแยกในทางสังคมแบบอื่นๆ

พันธะสัญญา 10 ประการ

1. มุ่งมั่นแสวงหาความรู้ความสามารถในวิชาชีพ พยายามรักษามาตรฐานด้านวิชาการและการให้บริการที่มีคุณภาพ มีการพัฒนาตนเองอย่างต่อเนื่อง องค์กรวิชาชีพต้องเข้ามามีส่วนร่วมในการส่งเสริมให้พันธะสัญญานี้เกิดขึ้นเป็นจริงได้

2. มุ่งมั่นในความซื่อสัตย์ต่อผู้ป่วย พยายามให้ข้อมูลที่ครบถ้วนรอบด้านตามความเป็นจริงกับผู้ป่วยก่อนที่จะให้ผู้ป่วยยินยอมในการดูแลรักษาและภายหลังการรักษา กรณีนี้ไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยจะต้องมีส่วนในการตัดสินใจทุกช่วงเวลา แต่เป็นการทำให้เห็นภาพรวมและมีส่วนร่วมเป็นระยะๆ จะต้องทำให้เกิดความเข้าใจว่าความคลาดเคลื่อนทางการแพทย์เป็นสิ่งที่อาจเกิดขึ้นได้และบางครั้งอาจมีความรุนแรงต่อผู้ป่วย และหากเกิดเหตุการณ์แบบนั้นขึ้นจะต้องให้ข้อมูลตามจริงทันท่วงทีเพราะหากดำเนินการไม่ถูกต้องจะมีผลกระทบต่อความเชื่อมั่นจากผู้ป่วยและสังคมรอบข้าง การรายงานและวิเคราะห์ข้อผิดพลาดทางการแพทย์จะช่วยให้มีการพัฒนาเพื่อป้องกันการเกิดซ้ำและหาทางเยียวยาให้กับผู้ป่วยอย่างเหมาะสม

3. มุ่งมั่นรักษาความลับของผู้ป่วย การที่จะได้รับความไว้เนื้อเชื่อใจจากผู้ป่วยจำเป็นต้องดำเนินการรักษาความลับเกี่ยวกับรายละเอียดที่ได้มาจากผู้ป่วยโดยเคร่งครัดโดยครอบคลุมไปถึงกรณีผู้ป่วยไม่สามารถปกป้องตัวเองได้และต้องมีญาติเป็นผู้ทำการแทนหรือมีตัวแทนโดยชอบธรรมตามกฎหมาย ในยุคที่มีความก้าวหน้าทางเวชสารสนเทศและเวชพันธุศาสตร์ ปัญหาการรักษาความลับยิ่งเป็นที่หนักใจของอายุรแพทย์ อย่างไรก็ตามในบางกรณีอายุรแพทย์ต้องประสานให้เหมาะสมระหว่างความลับของผู้ป่วยกับความคาดหวังของสังคม เช่น กรณีที่โรคหรือความผิดปกติของผู้ป่วยอาจเป็นตรายต่อผู้ใกล้ชิดหรือผู้อื่นเป็นต้น

4. มุ่งมั่นรักษาความสัมพันธ์อันดีกับผู้ป่วยอย่างเหมาะสม ธรรมชาติของผู้ป่วยย่อมมีความคาดหวังสูงในตัวแพทย์ จนบางครั้งอาจเสี่ยงต่อการดำเนินการบางอย่างโดยแพทย์ที่ไม่เหมาะสมกับผู้ป่วย ไม่ว่าจะเป็นด้านผลประโยชน์ทางทรัพย์สิน ผลประโยชน์ทางเพศ หรือแรงจูงใจส่วนตัวอื่นๆ

5. มุ่งมั่นปรับปรุงคุณภาพการให้บริการ อายุรแพทย์ต้องอุทิศตนให้กับการพัฒนาคุณภาพการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง ซึ่งครอบคลุมไปถึงการทำงานร่วมกับบุคลากรในทีมสุขภาพอื่นเพื่อช่วยให้ลดปัญหาความผิดพลาดทางการแพทย์ เพิ่มความปลอดภัยให้กับผู้ป่วย จำกัดการใช้ทรัพยากรสุขภาพที่ฟุ่มเฟือย และบริหารจัดการให้ผลการดูแลรักษาเป็นไปในทางที่เหมาะสมคุ้มค่า อายุรแพทย์ต้องมีส่วนร่วมในกระบวนการพัฒนาคุณภาพในระดับบุคคล หน่วยงาน และระบบสุขภาพและต้องมีส่วนร่วมกับกิจกรรมขององค์กรวิชาชีพในอันที่จะพัฒนาการศึกษาต่อเนื่อง

6. มุ่งมั่นปรับปรุงการเข้าถึงบริการสุขภาพ วัตถุประสงค์ของระบบสุขภาพใดๆ ก็ตามต้องให้เกิดมาตรฐานเท่าเทียมกันสำหรับทุกคนที่มาใช้บริการ อายุรแพทย์ต้องแสดงออกถึงการพยายามลดอุปสรรคที่ขัดขวางความเสมอภาคนี้ ไม่ว่าจะเป็นด้านการศึกษา กฎหมาย การเงิน ภูมิศาสตร์ หรือการแบ่งแยกทางสังคมและจะต้องมีส่วนร่วมในกระบวนการส่งเสริมสุขภาพพร้อมการป้องกันโรคแม้ว่าจะไม่มีความสนใจเป็นการส่วนตัวก็ตาม

7. มุ่งมั่นในการใช้ทรัพยากรสุขภาพให้เหมาะสม อายุรแพทย์นอกจากจะดำเนินการสนองตอบตามความต้องการของผู้ป่วยแล้ว จะต้องคำนึงถึงความเหมาะสมและคุ้มค่าของทรัพยากรสุขภาพที่ยังมีจำกัด โดยการร่วมมือกับเพื่อนร่วมวิชาชีพ โรงพยาบาลหรือหน่วยงานที่ปฏิบัติงานอยู่ และหน่วยงานรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล เพื่อวางแนวทางการดูแลรักษาโรคให้เป็นไปอย่างคุ้มค่า หลีกเลี่ยงการสืบค้นหรือการทำหัตถการที่ไม่จำเป็น การดำเนินการเช่นนี้นอกจากจะลดความเสี่ยงและรายจ่ายสำหรับผู้ป่วยแล้ว ยังช่วยให้มีทรัพยากรสุขภาพเหลือเพียงพอสำหรับผู้อื่นที่มีความจำเป็นต้องใช้มากกว่า

8. มุ่งมั่นธำรงไว้ซึ่งความรู้ทางวิทยาศาสตร์ มีการนำเนื้อหาวิชาและความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีมาใช้

อย่างเหมาะสม อายุรแพทย์ต้องพยายามรักษามาตรฐานทางวิชาการ ส่งเสริมการวิจัย และสร้างองค์ความรู้ใหม่ พร้อมการนำไปใช้อย่างเหมาะสม

9. มุ่งมั่นแสดงให้เห็นความไว้วางใจและปราศจากผลประโยชน์ทับซ้อน การประกอบวิชาชีพแพทย์และองค์กรวิชาชีพแพทย์มีโอกาสถูกท้าทายจากผลประโยชน์ทางตรงและทางอ้อม โดยเฉพาะปฏิสัมพันธ์กับบริษัทเวชภัณฑ์ อุปกรณ์การแพทย์ และบริษัทประกันภัย อายุรแพทย์ต้องมีความจริงใจในการแสดงให้สังคมเห็นว่าไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนในระหว่างการปฏิบัติงานหรือดำเนินกิจกรรมอื่น อายุรแพทย์ผู้ที่มีอิทธิพลทางความคิดต่อผู้อื่นสูง จะต้องนำเสนอผลประโยชน์ทับซ้อนของตัวเองเมื่อจะต้องทำการวิจัยและเขียนรายงาน เขียนบทความหรือเป็นบรรณาธิการวารสาร หรือร่างแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยที่นำเสนอสู่องค์กรแพทย์หรือสู่สาธารณะ

10. มุ่งมั่นแสดงความรับผิดชอบในวิชาชีพ อายุรแพทย์ต้องทำงานร่วมกับสมาชิกอื่นขององค์กรวิชาชีพเพื่อผลประโยชน์สูงสุดของผู้ป่วย เคารพเพื่อนร่วมวิชาชีพ เข้าร่วมในกระบวนการควบคุมกันเองโดยเฉพาะเวชปฏิบัติที่เบี่ยงเบนไปจากมาตรฐาน เข้าร่วมกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องอย่างสม่ำเสมอ และให้ความร่วมมือในกระบวนการตรวจสอบคุณภาพเวชปฏิบัติโดยตัวแทนจากองค์กรวิชาชีพของแพทย์

สรุป

การประกอบวิชาชีพในฐานะอายุรแพทย์ในปัจจุบันกำลังถูกท้าทายไม่ว่าจะอยู่ในสังคมและวัฒนธรรมใดก็ตาม โดยความท้าทายนี้มีศูนย์กลางอยู่ที่ความไม่สมดุลระหว่างการเรียกร้องต้องการของผู้ป่วยกับทรัพยากรสุขภาพที่มีจำกัด แรงกดดันที่เพิ่มมากขึ้นจากกลไกการตลาดต่อการปรับเปลี่ยนระบบบริการสุขภาพ และสิ่งยั่วยวนต่างๆ ให้อายุรแพทย์ทำการเบี่ยงเบนไปจากการยึดถือประโยชน์ของผู้ป่วยเป็นที่ตั้ง การที่จะธำรงไว้ซึ่งความไว้เนื้อเชื่อใจของสังคมต่อบทบาทของอายุรแพทย์ให้ได้ท่ามกลางกระแสท้าทายที่เชี่ยวกรากอายุรแพทย์ยิ่งต้องแสดงให้เห็นการยึดมั่นในปฏิญญาและพันธะสัญญาของการตระหนักในศักดิ์ศรีแห่งวิชาชีพแพทย์ดังที่กล่าวมาแล้ว ซึ่งไม่ใช่เพียงการมุ่งเน้นไปที่สภาวะสุขภาพที่ดีของผู้ป่วยเท่านั้น แต่เพื่อการมีส่วนพัฒนาระบบบริการสุขภาพให้สอดคล้องกับความต้องการของสังคมและมนุษยชาติมากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. Ann Intern Med 2002;136:243-6.

3 Medical Laws for Internist

เอกรินทร์ ภูมิพิเชฐ

บทนำ

บทความนี้กล่าวถึงกฎหมายทางการแพทย์ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับอายุรแพทย์ในหัวข้อต่างๆ ต่อไปนี้

1. กฎหมายแพ่งและพาณิชย์ที่เกี่ยวข้อง
2. พระราชบัญญัติความรับผิดทางละเมิดของเจ้าหน้าที่ พ.ศ. 2539
3. กฎหมายอาญาที่เกี่ยวข้อง
4. สิทธิผู้ป่วย
5. Living will
6. พระราชบัญญัติสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. 2551
7. ภาวะสมองตาย (brain death) และประเด็นทางกฎหมาย

สำหรับกฎหมายฉบับอื่นๆ เช่น พระราชบัญญัติสถานพยาบาล พ.ศ. 2541, กฎหมายว่าด้วยวัตถุการออกฤทธิ์ต่อจิตหรือประสาท, พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2522, พระราชบัญญัติวิชาชีพเวชกรรม พ.ศ. 2525, ข้อบังคับแพทยสภาว่าด้วยการรักษาจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม พ.ศ. 2550, ข้อบังคับแพทยสภาว่าด้วยกระบวนการพิจารณาเกี่ยวกับคดีด้านจริยธรรมของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม พ.ศ. 2548 ให้ศึกษาจากเอกสารอ้างอิงท้ายบทความนี้

ในบทความนี้ หากไม่ได้กำหนดไว้เป็นอย่างอื่น คำย่อที่ใช้ให้มีความหมายดังต่อไปนี้

ป.พ.พ. หมายถึง ประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์
ป.อ. หมายถึง ประมวลกฎหมายอาญา
ป.วิ.พ. หมายถึง ประมวลกฎหมายวิธีพิจารณาความแพ่ง
ป.วิ.อ. หมายถึง ประมวลกฎหมายวิธีพิจารณาความอาญา
พ.ร.บ. หมายถึง พระราชบัญญัติ

กฎหมายแพ่งและพาณิชย์ที่เกี่ยวข้องกับบุคลากรสาขาเวชบำบัดวิกฤต

กฎหมายแพ่งและพาณิชย์ที่เกี่ยวข้องกับบุคลากรสาขาเวชบำบัดวิกฤตที่สำคัญ มีดังต่อไปนี้

1. กฎหมายว่าด้วยความสามารถของบุคคล
2. กฎหมายว่าด้วยการทำนิติกรรม
3. กฎหมายว่าด้วยละเมิดและความยินยอม
4. กฎหมายว่าด้วยความสัมพันธ์ในครอบครัว โดยเฉพาะบิดา มารดา และบุตร

1. กฎหมายว่าด้วยความสามารถของบุคคล

บุคคลเท่านั้นที่สามารถใช้สิทธิและทำนิติกรรมตามกฎหมายแพ่งได้ ซึ่งบุคคลที่กฎหมายรับรองสิทธิและหน้าที่มี 2 ประเภท คือ

1. บุคคลธรรมดา ได้แก่ บุคคลที่มีชีวิต จิตใจ โดยอาจมีความสามารถหรือไม่มีความสามารถก็ได้

2. นิติบุคคล เป็นบุคคลที่กฎหมายสมมุติขึ้น เพื่อที่จะมีสิทธิและหน้าที่ตามกฎหมายแพ่งได้ ซึ่งผู้ที่จะมีสิทธิและหน้าที่ย่อมแสดงออกโดยผู้แทนของนิติบุคคล ตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์มาตรา 70 เช่น มูลนิธิ สมาคม ห้างหุ้นส่วนสามัญจดทะเบียน ห้างหุ้นส่วนจำกัด บริษัท เป็นต้น

เฉพาะบุคคลธรรมดาเท่านั้น ที่จะมีความสามารถหรือมีบกพร่องในความสามารถได้ ความสามารถในการทำนิติกรรมของบุคคลเป็นเรื่องสำคัญ หากบุคคลใดบกพร่องเรื่องความสามารถแล้ว การทำนิติกรรมใดๆ ย่อมตกเป็นโมฆียะ

บุคคลผู้หย่อนความสามารถตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์ ได้แก่

1. ผู้เยาว์
2. คนวิกลจริต
3. คนไร้ความสามารถ
4. คนเสมือนไร้ความสามารถ

ผู้เยาว์

ผู้เยาว์ หมายถึง บุคคลซึ่งยังไม่บรรลุนิติภาวะ ซึ่งบุคคลจะบรรลุนิติภาวะต่อเมื่ออายุครบ 20 ปี หรือเป็นกรณีที่ผู้เยาว์ทำการสมรสเมื่อต่างฝ่ายต่างมีอายุครบ 17 ปี โดยได้รับความยินยอมจากผู้แทนโดยชอบธรรม

เนื่องจากผู้เยาว์ไม่สามารถทำนิติกรรมใดๆ ได้ด้วยตนเอง เว้นแต่จะเข้าข้อยกเว้นตามกฎหมาย เช่น การใดๆ

ที่ผู้เยาว์ต้องทำการเองโดยเฉพาะตัว หรือกรณีผู้เยาว์ทำพินัยกรรม ดังนั้น ผู้เยาว์จึงต้องมีผู้แทนโดยชอบธรรมเพื่อใช้อำนาจปกครองผู้เยาว์ ซึ่งผู้แทนโดยชอบธรรมในทางกฎหมาย หมายถึงบุคคลดังต่อไปนี้

1. ผู้ใช้อำนาจปกครอง หมายถึง

1) บิดาและมารดาในกรณีที่บิดาและมารดายังมีชีวิตอยู่และศาลยังไม่ถอนอำนาจปกครอง

2) บิดาหรือมารดา ในกรณีที่มารดาหรือบิดาตาย หรือในกรณีที่มารดาหรือบิดาถูกศาลถอนอำนาจปกครอง

3) ผู้รับบุตรบุญธรรม ซึ่งเมื่อมีการรับบุตรบุญธรรมแล้ว ผู้รับบุตรบุญธรรมเป็นผู้ใช้อำนาจปกครอง ส่วนบิดามารดาโดยกำเนิดย่อมหมดอำนาจปกครอง

4) ผู้อนุบาล ซึ่งเป็นผู้ใช้อำนาจปกครองแทนคนไร้ความสามารถ และผู้พิทักษ์ ซึ่งเป็นผู้ใช้อำนาจปกครองแทนคนเสมือนไร้ความสามารถ รายละเอียดเกี่ยวกับผู้อนุบาลและผู้พิทักษ์จะได้อธิบายต่อไป

ให้สังเกตว่ากฎหมายไม่ได้เรียกบิดามารดาเป็น "ผู้ปกครอง" เหมือนความหมายที่ใช้โดยทั่วไป

2. ผู้ปกครอง หมายถึงบุคคลซึ่งศาลตั้งในกรณีที่ผู้เยาว์นั้นไม่มีผู้ใช้อำนาจปกครอง ซึ่งผู้ปกครองย่อมมีอำนาจปกครองผู้เยาว์

อย่างไรก็ตาม การที่ผู้เยาว์ให้ความยินยอมในการรักษาพยาบาล หากผู้เยาว์รายนั้นมีวุฒิภาวะเพียงพอก็อาจให้ความยินยอมได้ เพราะการให้ความยินยอมไม่ใช่การทำนิติกรรม ดังนั้นเมื่อพิจารณาสิทธิผู้ป่วยที่กำหนดให้ผู้เยาว์ที่มีอายุเกิน 18 ปีสามารถให้ความยินยอมในทางการแพทย์ได้ จึงไม่ขัดต่อประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์

คนวิกลจริต

คนวิกลจริต หมายถึง คนที่มีสติวิปลาส ซึ่งในทางการแพทย์หมายถึงผู้ป่วยที่มีลักษณะของ psychosis หรือเป็น organic brain syndrome เช่น dementia

นิติกรรมที่คนวิกลจริตกระทำลงนั้นจะเป็นโมฆียะก็ต่อเมื่อนิติกรรมนั้นกระทำลงในขณะที่บุคคลนั้นวิกลจริต และคู่กรณีอีกฝ่ายหนึ่งรู้ว่าบุคคลนั้นเป็นคนวิกลจริตอยู่ เนื่องจากบุคคลที่เป็นคนวิกลจริตนั้นอาจมีอาการไม่คงที่ (fluctuation) และบุคคลที่เป็นคนวิกลจริตนั้นอาจถูกบุคคลที่มีความสัมพันธ์ในทางกฎหมายใกล้ชิดร้องขอต่อศาลให้เป็นคนไร้ความสามารถหรือคนเสมือนไร้ความสามารถต่อไปได้

คนไร้ความสามารถ

คนไร้ความสามารถ หมายถึง บุคคลวิกลจริตซึ่งบุคคลที่มีความสัมพันธ์ใกล้ชิดทางกฎหมายร้องขอต่อศาลให้เป็นคนไร้ความสามารถ ซึ่งศาลเห็นว่าบุคคลวิกลจริตนั้นมีความบกพร่องในความสามารถรุนแรง เช่น ผู้ป่วยที่มีลักษณะของ psychosis ขั้นรุนแรง ผู้ป่วยที่เป็น dementia ขั้นรุนแรง bed ridden) เมื่อศาลมีคำสั่งให้บุคคลใดเป็นคนไร้ความสามารถแล้ว คนไร้ความสามารถไม่สามารถทำนิติกรรมใดๆได้เลย หากฝ่าฝืนนิติกรรมนั้นตกเป็นโมฆียะ และคนไร้ความสามารถต้องอยู่ในความดูแลของ "ผู้อนุบาล" ซึ่งหากคนไร้ความสามารถเป็นผู้เยาว์ ผู้อนุบาลก็จะเป็นผู้แทนโดยชอบธรรมของคนไร้ความสามารถอีกฐานะหนึ่งด้วย

คนเสมือนไร้ความสามารถ

คนเสมือนไร้ความสามารถ หมายถึง บุคคลวิกลจริตซึ่งบุคคลที่มีความสัมพันธ์ใกล้ชิดทางกฎหมายร้องขอต่อศาลให้เป็นคนไร้ความสามารถ ซึ่งศาลเห็นว่าบุคคลวิกลจริตนั้นมีความบกพร่องในความสามารถแต่ไม่รุนแรงเท่ากรณีที่ศาลสั่งเป็นคนไร้ความสามารถ กรณีที่ศาลอาจสั่งให้เป็นคนเสมือนไร้ความสามารถ เช่น อัมพาต (stroke), ความผิดปกติทางจิตที่ไม่ถึงขั้น psychosis, ผู้ป่วยที่ติดแอลกอฮอล์ (alcoholism) เมื่อศาลสั่งให้เป็นคนเสมือนไร้ความสามารถแล้ว บุคคลนั้นต้องอยู่ภายใต้การดูแลของ "ผู้พิทักษ์" คนเสมือนไร้ความสามารถจะถูกจำกัดการทำนิติกรรมบางอย่าง ซึ่งต้องได้รับความยินยอมจากผู้พิทักษ์ก่อน หากฝ่าฝืนตกเป็นโมฆียะ

2. กฎหมายว่าด้วยนิติกรรมและสัญญา

นิติกรรม มีความหมายตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์ มาตรา 149 หมายถึง การใดๆ ที่กระทำลงโดยชอบด้วยกฎหมาย ด้วยใจสมัคร มุ่งโดยตรงในอันที่จะก่อให้เกิดนิติสัมพันธ์ในการเคลื่อนไหวแห่งสิทธิ ได้แก่ การก่อสิทธิ เปลี่ยนแปลงสิทธิ โอนสิทธิ สงวนสิทธิ และระงับไปซึ่งสิทธิ

ประเภทของนิติกรรม

1. นิติกรรมฝ่ายเดียว เช่น คำเสนอ คำสนอง พินัยกรรม

2. นิติกรรมสองฝ่าย ได้แก่ สัญญา

สัญญา หมายถึง นิติกรรมสองฝ่ายอันเกิดจากคำเสนอและคำสนองถูกต้องตรงกัน

ในบริการทางการแพทย์ สัญญาที่เกิดขึ้นตามประมวล

กฎหมายแพ่งและพาณิชย์ที่สำคัญ คือ สัญญาจ้างทำของ ซึ่งหมายถึงสัญญาที่คู่สัญญาฝ่ายหนึ่งเรียกว่าผู้ว่าจ้าง ตกลงให้คู่สัญญาอีกฝ่ายหนึ่งเรียกว่าผู้รับจ้าง โดยให้ผู้รับจ้างกระทำการอย่างใดให้แก่ผู้ว่าจ้าง โดยผู้ว่าจ้างตกลงจ่ายสินจ้าง (ค่าจ้าง) ให้แก่ผู้ว่าจ้าง

บริการทางการแพทย์ที่มีลักษณะเป็นสัญญาจ้างทำของ เกิดขึ้นในโรงพยาบาลเอกชน โดยมีผู้ป่วยหรือผู้เข้ารับบริการทางการแพทย์เป็นผู้ว่าจ้าง ในขณะที่แพทย์หรือโรงพยาบาลเป็นผู้รับจ้าง ซึ่งถ้าเป็นในกรณีที่ไม่ฉุกเฉิน คู่สัญญาต่างมีสิทธิเสรีภาพในการทำสัญญา (privity of contract) ดังนั้นในกรณีไม่ฉุกเฉิน โรงพยาบาลเอกชนจึงอาจปฏิเสธการรักษาได้ ส่วนในโรงพยาบาลของรัฐ แม้เป็นกรณีไม่ฉุกเฉินก็ไม่สามารถปฏิเสธการรักษาได้ เนื่องจากบริการทางสาธารณสุขของรัฐ ถือเป็นบริการสาธารณะ ซึ่งไม่สามารถเลือกปฏิบัติต่อประชาชนได้ จึงไม่เป็นไปตามหลักเสรีภาพในการทำสัญญาตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์ ส่วนกรณีฉุกเฉิน ไม่ว่าเป็นโรงพยาบาลของเอกชนหรือโรงพยาบาลของรัฐ โรงพยาบาลไม่อาจปฏิเสธผู้ป่วยได้

3. กฎหมายว่าด้วยละเมิด

ประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์มาตรา 420 บัญญัติว่า "ผู้ใดจงใจหรือประมาทเลินเล่อ ทำต่อบุคคลอื่นโดยผิดกฎหมายให้เขาเสียหายถึงแก่ชีวิตก็ดี แก่ร่างกายก็ดี อนามัยก็ดี เสรีภาพก็ดี ทรัพย์สินหรือสิทธิอย่างหนึ่งอย่างใดก็ดี ท่านว่าผู้นั้นทำละเมิดจำต้องใช้ค่าสินไหมทดแทนเพื่อการนั้น" ซึ่งได้วางหลักเกณฑ์และผลของการกระทำละเมิดไว้ดังนี้

1. ผู้ทำละเมิดต้องเป็น "ผู้ใด" หมายถึงผู้กระทำต้องเป็นบุคคล
2. ต้องมีการกระทำโดยรู้สำนึกของการกระทำนั้น
3. เป็นการกระทำโดยจงใจหรือประมาทเลินเล่อ
4. ทำต่อบุคคลอื่น โดยผิดกฎหมาย หมายถึงการกระทำที่ไม่มีสิทธิหรือข้อแก้ตัวตามกฎหมาย และยังรวมถึงการใช้สิทธิที่ทำให้เกิดความเสียหายแก่บุคคลอื่น
5. ก่อให้เกิดความเสียหาย ไม่ว่าจะเป็นความเสียหายต่อชีวิต ร่างกาย อนามัย เสรีภาพ ชื่อเสียง หรือทรัพย์สิน
6. เมื่อมีการทำละเมิดแล้ว ผู้กระทำละเมิดต้องชดใช้ค่าสินไหมทดแทน

ถ้าพิจารณาตามมาตรา 420 อาจทำให้เข้าใจได้ว่าบุคคลต้องรับผิดเพื่อละเมิดจากการกระทำของตนเองเท่านั้น แต่กฎหมายยังกำหนดให้บุคคลต้องรับผิดในการกระทำละเมิดของบุคคลอื่นด้วย เช่น นายจ้างต้องร่วมรับผิดกับลูกจ้างในการที่ลูกจ้างได้กระทำละเมิดไปในทางการที่จ้าง หรือในกรณีที่เป็นความเสียหายที่เกิดจากทรัพย์อันตราย กฎหมายก็กำหนดให้ผู้ที่เป็นครอบครองหรือควบคุมดูแลทรัพย์นั้นอยู่ต้องรับผิดในความเสียหายที่เกิดขึ้นนั้นด้วย ถือเป็นความรับผิดโดยเคร่งครัด (strict liability) เนื่องจากทรัพย์อันตรายไม่ใช่บุคคล จึงไม่อาจทำละเมิดได้ตามมาตรา 420

คดีละเมิด เป็นคดีที่มีการฟ้องร้องเพื่อให้แพทย์รับผิดในความเสียหายที่เกิดขึ้นแก่ผู้ป่วยมากที่สุด โดยทั่วไปผู้เสียหายซึ่งเป็นผู้ฟ้องคดี (โจทก์) ซึ่งเป็นผู้ที่ถูกโต้แย้งสิทธิตามประมวลกฎหมายวิธีพิจารณาความแพ่งเป็นผู้นำคดีขึ้นสู่ศาล ทำการฟ้องแพทย์ผู้ทำละเมิดเป็นจำเลย โดยบรรยายฟ้องว่าแพทย์กระทำโดยจงใจหรือประมาทเลินเล่อเป็นเหตุให้โจทก์ได้รับความเสียหายต่อชีวิตหรือร่างกาย โดยประเด็นข้อพิพาทในคดีคือ แพทย์กระทำโดยจงใจหรือประมาทเลินเล่อหรือไม่ โจทก์ได้รับความเสียหายหรือไม่ และความเสียหายที่โจทก์ได้รับมีเพียงใด

กระทำโดยจงใจหรือประมาทเลินเล่อ

การกระทำโดยจงใจในทางแพ่ง มีความใกล้เคียงกับการกระทำโดยเจตนาในกฎหมายอาญา แต่ไม่เหมือนกันเสียทีเดียว แต่การกระทำโดยประมาทเลินเล่อเป็นประเด็นที่โจทก์มักยกขึ้นอ้างในคำฟ้องบ่อยที่สุด ในประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์ไม่ได้ให้ความหมายของการกระทำโดยประมาทไว้ แต่อาจเทียบเคียงกับประมวลกฎหมายอาญามาตรา 59 วรรค 4[1] ดังนั้นการกระทำโดยประมาทในทางแพ่ง หมายถึง กระทำความผิดมิใช่โดยจงใจ แต่กระทำโดยปราศจากความระมัดระวังซึ่งบุคคลในภาวะเช่นนั้นจักต้องมีตามวิสัยและพฤติการณ์ และผู้กระทำอาจใช้ความระมัดระวังเช่นว่านั้นได้ แต่หาได้ใช้ให้เพียงพอไม่ คำว่า "วิสัย" หมายถึงสภาวะภายในตัวผู้กระทำ เช่น เมื่อเป็นแพทย์ต้องมีความระมัดระวังในการรักษาพยาบาลมากกว่าบุคคลธรรมดาทั่วไป แพทย์เฉพาะทางต้องใช้ระดับความระมัดระวังในการรักษามากกว่าแพทย์ทั่วไป คำว่า "พฤติการณ์" หมายถึง สภาวะ

[1] ป.อ. มาตรา 59 กระทำโดยประมาท ได้แก่กระทำความผิดมิใช่โดยเจตนา แต่กระทำโดยปราศจากความระมัดระวังซึ่งบุคคลในภาวะเช่นนั้นจักต้องมีตามวิสัยและพฤติการณ์ และผู้กระทำอาจใช้ความระมัดระวังเช่นว่านั้นได้ แต่หาได้ใช้ให้เพียงพอไม่

ภายนอกตัวผู้กระทำ เช่น การผ่าตัดฉุกเฉินในโรงพยาบาลชุมชนซึ่งมีเครื่องมือไม่พร้อม แพทย์ผู้ผ่าตัดย่อมไม่อาจใช้ความระมัดระวังเหมือนกับการผ่าตัดในโรงพยาบาลของมหาวิทยาลัยซึ่งมีเครื่องมือพร้อมได้ หรือโรงพยาบาลจังหวัดแห่งหนึ่งมีศัลยแพทย์เพียงคนเดียว และมีผู้ป่วยอุบัติภัยหมู่ (mass casualty) แพทย์ผู้นั้นย่อมไม่อาจใช้ความระมัดระวังเช่นเดียวกับในโรงพยาบาลที่มีศัลยแพทย์มากกว่าได้

การที่ศาลจะวินิจฉัยว่าแพทย์กระทำโดยประมาทเลินเล่อหรือไม่นั้นศาลจะทำการสมมุติบุคคลขึ้นมาคนหนึ่ง ซึ่งบุคคลที่ศาลสมมุติขึ้นนั้นจะมีวิสัยและพฤติการณ์เหมือนกับแพทย์ผู้นั้นทุกอย่าง แตกต่างกันเพียงความระมัดระวังเท่านั้น ซึ่งบุคคลที่ศาลสมมุติขึ้นจะมีระดับความระมัดระวังในระดับแพทย์ผู้ประกอบวิชาชีพ โดยโจทก์ต้องนำสืบให้ศาลเห็นว่าแพทย์รายนั้นกระทำโดยประมาทเลินเล่อ ซึ่งเป็นไปตามหลักการสืบพยานหลักฐานทั่วไปว่า "ผู้ใดกล่าวอ้าง ผู้นั้นมีภาระการพิสูจน์" ซึ่งโจทก์ต้องมีภาระการพิสูจน์มาก แต่มีบางคดีที่แพทย์อาจต้องมีภาระการพิสูจน์ หากโจทก์ตั้งคดีตามรูปเรื่องต่อไปนี้ ซึ่งทำให้ภาระการพิสูจน์ของโจทก์ลดลง ทำให้ภาระการพิสูจน์ตกอยู่แก่ฝ่ายจำเลย (แพทย์) แทน

1. โจทก์อ้างว่าแพทย์เป็นผู้ครอบครองเครื่องมือทางการแพทย์ซึ่งถือว่าเป็นทรัพย์อันตราย เช่น รังสีรักษา เครื่องช็อกไฟฟ้า (defibrillator) เมื่อโจทก์พิสูจน์ได้ว่าแพทย์เป็นผู้ครอบครองหรือดูแลทรัพย์อันตราย และความเสียหายที่โจทก์ได้รับนั้นเป็นผลมาจากทรัพย์อันตราย โจทก์ย่อมได้ประโยชน์จากข้อสันนิษฐาน ภาระการพิสูจน์จะตกแก่แพทย์ซึ่งเป็นจำเลยทันที โดยแพทย์ต้องพิสูจน์ให้ได้ว่าความเสียหายไม่ได้เกิดจากทรัพย์อันตราย หรือพิสูจน์ว่าความเสียหายนั้นเกิดจากเหตุสุดวิสัย หรือเกิดจากผู้ต้องเสียหาย (โจทก์) นั้นเอง

2. ในคดีที่เกิดจากการกระทำโดยประมาทเลินเล่อบางประเภท ใช้หลัก "เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นย่อมบอกเรื่องราวในตัวของมันเอง" เนื่องจากเหตุการณ์บางเรื่องสภาพปกติธรรมดาของเหตุการณ์ย่อมแสดงอยู่ในตัวว่าจำเลยน่าจะประมาท ถ้าจำเลยไม่ประมาทก็น่าจะไม่เกิดเหตุการณ์นั้นขึ้น ในกรณีเช่นนี้ถือเป็นข้อสันนิษฐานที่ควรจะเป็น จึงเป็นการเปลี่ยนภาระการพิสูจน์ถึงความประมาทเลินเล่อของจำเลยให้ตกไปอยู่แก่ฝ่ายจำเลย ดังนั้นจำเลยจึงต้องพิสูจน์ว่าจำเลยไม่ได้ประมาท หรือเหตุการณ์นั้นไม่ได้เกิดจากความประมาทเลินเล่อของจำเลย หรือจำเลยได้ใช้ความระมัดระวังตามสมควรแล้ว ถ้าจำเลยไม่นำพยานหลักฐานมาสืบหรือนำพยานหลักฐานมาสืบไม่ถึงเกณฑ์มาตรฐานการพิสูจน์ที่กฎหมายกำหนดไว้ จำเลยต้องเป็นฝ่ายแพ้คดีโดยศาลจะฟังข้อเท็จจริงว่าจำเลยกระทำละเมิด หลักข้อสันนิษฐานที่ควรจะเป็นนี้มักจะใช้ในข้อเท็จจริงที่อยู่ในความรู้เห็นของจำเลยแต่เพียงฝ่ายเดียว เช่น ในกรณีของคดีแพทย์ โจทก์สามารถพิสูจน์ถึงเหตุการณ์ได้ แต่ไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่าเหตุการณ์นั้นเกิดจากความประมาทเลินเล่อของจำเลยอย่างไร ดังนั้นเมื่อนำหลักนี้มาใช้ย่อมเป็นประโยชน์แก่โจทก์อย่างมาก เพราะโจทก์มีหน้าที่นำสืบเพียงข้อเท็จจริงของเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นเท่านั้น ต่อจากนั้นจึงเป็นหน้าที่ของจำเลย (แพทย์) ที่ต้องมีภาระการพิสูจน์หักล้างว่าจำเลยไม่ได้ประมาท หรือจำเลยได้ใช้ความระมัดระวังตามสมควรแล้วดังตัวอย่างในคำพิพากษาศาลฎีกาที่ 292/2542

ค่าสินไหมทดแทนเพื่อละเมิด

ตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์มาตรา 420 เมื่อมีการกระทำละเมิดเกิดขึ้นแล้ว ผู้ทำละเมิดต้องชดใช้ค่าสินไหมทดแทนเพื่อละเมิดนั้น โดยผู้ทำละเมิดมีหน้าที่ต้องชดใช้ค่าสินไหมทดแทนทันที ไม่สามารถอ้างระยะเวลาในการชำระค่าสินไหมทดแทนเพื่อเป็นประโยชน์แก่ตนได้ เนื่องจากผู้ทำละเมิดย่อมตกเป็นผู้ผิดนัดนับแต่เวลาทำละเมิด และยังต้องรับผิดในดอกเบี้ยของค่าสินไหมทดแทนนั้นด้วย ส่วนใหญ่ค่าสินไหมทดแทนมักชดใช้เป็นเงิน

ภาระการพิสูจน์ในเรื่องว่าโจทก์เสียหายหรือไม่ โจทก์มีภาระการพิสูจน์ ส่วนภาระการพิสูจน์เรื่องโจทก์เสียหายเพียงใด แม้จำเลย (แพทย์) แม้จำเลยจะไม่ได้ยกขึ้นเป็นข้อต่อสู้ไว้ โจทก์มีหน้าที่ต้องนำสืบให้ศาลเห็นถึงจำนวนค่าเสียหายที่โจทก์ได้รับ หากโจทก์ไม่พิสูจน์ให้ศาลเห็น ศาลมีอำนาจกำหนดค่าสินไหมทดแทนได้ตามจำนวนที่ศาลเห็นควรตามพฤติการณ์และความร้ายแรงแห่งละเมิด คำว่า "พฤติการณ์แห่งละเมิด" หมายถึงลักษณะของการกระทำละเมิดนั้น ว่าเป็นการจงใจหรือประมาทเลินเล่อ ส่วนคำว่า "ความร้ายแรงแห่งละเมิด" หมายถึง ผลแห่งการกระทำละเมิดนั้นมีความรุนแรงมากน้อยเพียงใด เช่น เป็นความเสียหายถึงแก่ชีวิต หรือเป็นความเสียหายต่อร่างกาย อย่างไรก็ตามผู้ทำละเมิดอาจไม่ต้องรับผิดในค่าสินไหมทดแทนหากผู้เสียหายหรือโจทก์นั้นมีส่วนในการทำละเมิดอยู่ด้วย เช่น เป็นความจงใจของโจทก์หรือเป็นการที่โจทก์ประมาทเลินเล่อรวมอยู่ด้วย

ศาลสามารถกำหนดให้จำเลยชดใช้ค่าสินไหมทดแทนลดลงเท่าที่เห็นว่าโจทก์มีส่วนก่อให้เกิดความเสียหายมากน้อยเพียงใด

ผู้ที่ต้องชดใช้ค่าสินไหมทดแทนเพื่อละเมิด อาจแบ่งได้ดังนี้

1. กรณีผู้ทำละเมิดมีเพียงคนเดียว เฉพาะผู้ทำละเมิดเท่านั้นที่ต้องชดใช้ค่าสินไหมแก่โจทก์

2. กรณีมีผู้ทำละเมิดหลายคน เช่น มีแพทย์หลายคนมีส่วนในการกระทำละเมิด กฎหมายถือว่าบุคคลทั้งหมดต้องร่วมกันรับผิดร่วมชดใช้ค่าสินไหมทดแทนแก่ผู้เสียหายจนกว่าผู้เสียหายจะได้รับชดใช้ค่าสินไหมทดแทนเต็มจำนวน ซึ่งเป็นไปตามหลักเรื่องลูกหนี้ร่วม โดยโจทก์อาจเลือกฟ้องแพทย์คนใดก็ได้โดยให้รับผิดในค่าเสียหายในสัดส่วนเท่าใดก็ได้ แพทย์ที่ถูกฟ้องไม่อาจใช้สิทธิบ่ายเบี่ยงได้ ไม่ถือว่าโจทก์ใช้สิทธิโดยไม่สุจริต ส่วนเมื่อโจทก์ได้รับค่าสินไหมทดแทนคุ้มกับความเสียหายแล้ว แพทย์ (ลูกหนี้) แต่ละคนจะรับผิดในค่าเสียหายเท่าใดนั้นเป็นอีกเรื่องหนึ่งต่างหาก

3. ในกรณีที่มีผู้ต้องรับผิดในการกระทำละเมิดของบุคคลอื่น เช่น นายจ้างต้องร่วมรับผิดกับลูกจ้างในการที่ลูกจ้างได้กระทำละเมิดไปในทางการที่จ้าง ในกรณีของโรงพยาบาลเอกชน เมื่อลูกจ้าง (แพทย์) ได้กระทำละเมิดในขณะทำการรักษาพยาบาล นายจ้าง (โรงพยาบาล, ผู้อำนายการโรงพยาบาล) อาจชดใช้ค่าสินไหมทดแทนแก่โจทก์ไปก่อน แล้วนายจ้างจึงมาไล่เบี้ยเอากับลูกจ้างได้ในภายหลัง โดยนายจ้างสามารถไล่เบี้ยได้เต็มจำนวน ในโรงพยาบาลเอกชนบางแห่งจึงไม่ทำสัญญาระหว่างโรงพยาบาลและแพทย์ตามสัญญาจ้างแรงงาน ซึ่งทำให้ผู้เสียหายไม่อาจฟ้องให้แพทย์และโรงพยาบาลร่วมรับผิดได้ แต่อย่างไรก็ตาม การที่แพทย์ทำงานให้โรงพยาบาลแห่งนั้นถือได้ว่าแพทย์เป็น "ตัวแทน" ในขณะที่โรงพยาบาลเป็น "ตัวการ" ซึ่งมีการกระทำต่อผู้ป่วยซึ่งเป็น "บุคคลภายนอก" ตามความสัมพันธ์เรื่องตัวแทน ซึ่งเมื่อตัวแทน (แพทย์) ได้กระทำการไปภายในขอบอำนาจแห่งตัวแทน ตัวการ (โรงพยาบาล, ผู้อำนวยการโรงพยาบาล) ก็ต้องมีความรับผิดในผลแห่งการละเมิดที่ตัวแทนได้กระทำลงไปนั้นด้วย ซึ่งการพิสูจน์ว่าการเป็นตัวการตัวแทนพิสูจน์ได้ง่ายกว่าการเป็นลูกจ้างนายจ้าง

ค่าสินไหมทดแทนเพื่อละเมิดกรณีต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์

1. กรณีที่ทำให้เกิดความเสียหายแก่ชีวิต ผู้เสียหายสามารถเรียกค่าสินไหมทดแทนได้ดังนี้

1) ค่าปลงศพ

2) ค่าใช้จ่ายที่จำเป็นในการจัดการศพ

3) ค่ารักษาพยาบาลก่อนตาย

4) ค่าขาดประโยชน์ทำมาหาได้ก่อนตาย

5) ค่าขาดไร้อุปการะ เฉพาะคู่สมรสที่ชอบด้วยกฎหมาย บุตรที่ชอบด้วยกฎหมาย และบิดามารดาที่ชอบด้วยกฎหมายเท่านั้นที่สามารถเรียกค่าอุปการะเลี้ยงดูได้

6) ค่าขาดแรงงานของบุคคลภายนอก

กรณีที่ผู้เสียหายถึงตาย ทายาทไม่สามารถเรียกค่าเสียหายที่ไม่เป็นตัวเงินได้ เช่น ค่าเศร้าโศกเสียใจ ค่าทนทุกข์ทรมาน

2. กรณีทำให้เกิดความเสียหายแก่ร่างกาย อนามัย ผู้เสียหายสามารถเรียกค่าสินไหมทดแทนได้ดังนี้

1) ค่าใช้จ่ายอันตนได้เสียไป เช่น ค่ายา ค่าหมอ ค่ารักษาพยาบาล

2) ค่าเสียความสามารถในการประกอบการงานในปัจจุบัน

3) ค่าเสียความสามารถในการประกอบการงานในอนาคต

4) ค่าขาดแรงงานของบุคคลภายนอก ค่าเสียหายอย่างอื่นที่ไม่ใช่ตัวเงิน เช่น ค่าทนทุกข์ทรมาน หน้าเสียโฉม ความเศร้าโศกเสียใจ สูญเสียความเป็นสาว เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ

ให้สังเกตว่า ค่าเสียหายอย่างอื่นที่ไม่ใช่ตัวเงินนั้นเรียกได้เฉพาะความเสียหายที่เกิดขึ้นต่อร่างกาย อนามัย และชื่อเสียงเท่านั้น แต่ไม่สามารถเรียกในกรณีที่ผู้เสียหายถึงแก่ความตายได้

4. กฎหมายว่าด้วยความยินยอม

มีหลักกฎหมายทั่วไปกล่าวว่า "ความยินยอมย่อมไม่เป็นละเมิด" (Volenti non fit injuria) เนื่องจากผู้เสียหายนั้นได้ยอมรับเอาความเสียหายนั้นเอง ดังนั้นจึงไม่สามารถฟ้องเรียกร้องเอาค่าสินไหมทดแทนได้ อย่างไรก็ตามศาลฎีกาได้วางหลักเรื่องความยินยอมที่ชอบด้วยกฎหมาย ต้องมีลักษณะดังนี้

1. ความยินยอมที่บริสุทธิ์ ต้องเป็นความยินยอมที่ได้รับการบอกกล่าว (Informed Consent)

2. ความยินยอมไม่ขัดต่อสำนึกในศีลธรรมอันดี

3. ความยินยอมที่มีอยู่ขณะกระทำการ หมายถึง

ตัวอย่างใบให้ความยินยอมในการรักษาพยาบาล

โดยหนังสือฉบับนี้ ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว........................อายุ........ปี

❑ บัตรประจำตัวประชาชน ❑ บัตรข้าราชการ ❑ บัตรพนักงานรัฐวิสาหกิจ ❑ บริษัทเลขที่.............................สังกัด......................................ในฐานะเป็น ❑ ผู้ป่วย ❑ ผู้มีอำนาจกระทำการแทนในฐานะ...................ของผู้ป่วยชื่อ ด.ช./ด.ญ./นาย/นาง/นางสาว............. H.N........... A.N...........

ข้าพเจ้าได้รับทราบเรื่องการตรวจรักษาและข้อความในหนังสือแสดงเจตนาขอรับการตรวจรักษาพยาบาลจากแพทย์และ/หรือเจ้าหน้าที่ทางการแพทย์ของคณะแพทยศาสตรศิริราชพยาบาลโดยละเอียดถี่ถ้วน ข้าพเจ้าจึงยินยอมให้แพทย์และ/หรือเจ้าหน้าที่ทางการแพทย์ รวมทั้งบุคลากรของคณะแพทยศาสตรศิริราชพยาบาลดำเนินการทุกอย่างเกี่ยวกับการตรวจรักษาพยาบาล รวมถึงการผ่าตัด/และ/หรือหัตถการในภาวะฉุกเฉิน ทั้งนี้เพื่อประโยชน์ต่อชีวิตและสุขภาพของ ❑ ข้าพเจ้า ❑ ผู้ป่วย ได้ตลอดจนเสร็จการ

ข้าพเจ้าขอให้ถือหนังสือแสดงความยินยอมฉบับนี้ มีผลบังคับใช้ตลอดเวลาที่ ❑ ข้าพเจ้า ❑ ผู้ป่วย อยู่ในโรงพยาบาลศิริราช และยินยอมที่จะปฏิบัติตามระเบียบของคณะแพทยศาสตรศิริราชพยาบาลทุกประการ

ลงชื่อ .... ❑ ผู้ป่วย/ ❑ ผู้มีอำนาจกระทำการแทนผู้ป่วย
(.....................................)
ผู้ให้ข้อมูลทางการแพทย์
ลงชื่อ ....
(.....................................)
ตำแหน่ง ....

ลงชื่อ .... พยาน ลงชื่อ .... พยาน
(.....................................) (.....................................)
ตำแหน่ง .... ตำแหน่ง ....
วันที่ .... /..................... /................ เวลา .... น.

ความยินยอมนั้นใช้ได้เฉพาะคราวใดคราวหนึ่ง และให้ความยินยอมจนถึงการกระทำเกิดขึ้น ซึ่งก่อนกระทำการผู้ให้ความยินยอมอาจเพิกถอนหรือเลิกความยินยอมนั้นได้ทุกขณะ

ข้อสังเกตของการใช้ใบให้ความยินยอมในการรักษาพยาบาล

1. การให้ความยินยอมในการรักษานั้น ต้องมีการบอกกล่าวข้อมูล (inform) ก่อน เมื่อผู้ป่วยหรือผู้มีอำนาจกระทำการแทนผู้ป่วยเข้าใจดีแล้ว จึงมีการลงนาม (consent) โดยต้องเป็นการสื่อสารที่ถูกต้องและพอเพียงของผู้ให้ความยินยอม และผู้ให้ความยินยอมนั้นต้องมีอำนาจในการตัดสินใจด้วยตนเองได้ โดยข้อมูลที่ให้ต้องถูกต้องและไม่เป็นการฉ้อฉลผู้ให้ความยินยอม

2. ข้อความในใบให้ความยินยอมการรักษานั้น หากระบุข้อความทำนองว่า หากเกิดความเสียหายเกิดขึ้นกับผู้ป่วยเนื่องจากการรักษาพยาบาล ทางโรงพยาบาลไม่ขอรับผิดชอบใดๆ ทั้งสิ้น ผลเป็นโมฆะ **ถือว่าใบยินยอมการรักษาไม่ได้มีข้อความดังกล่าว** เนื่องจาก

1) ตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์ ความตกลงใดๆ ที่ลูกหนี้ (แพทย์ หรือโรงพยาบาล) ได้ตกลงไว้ล่วงหน้าโดยลูกหนี้ไม่ต้องรับผิดแม้ได้กระทำโดยฉ้อฉลหรือประมาทเลินเล่ออย่างร้ายแรง ย่อมตกเป็นโมฆะ

2) ตามพระราชบัญญัติว่าด้วยข้อสัญญาอันไม่

เป็นธรรม พ.ศ. 2540[2] หากมีข้อตกลง ประกาศ หรือคำแจ้งความว่าไม่ต้องรับผิด ย่อมไม่สามารถใช้อ้างเป็นข้อแก้ตัวเพื่อให้ผู้ประกาศ หรือผู้แจ้งความนั้นพ้นจากความรับผิดไปได้ ข้อตกลงหรือประกาศดังกล่าวตกเป็นโมฆะ อาจกล่าวได้ว่าพระราชบัญญัติว่าด้วยข้อสัญญาอันไม่เป็นธรรม พ.ศ. 2540 มาตรา 8 เป็นการยกเว้นหลักกฎหมายทั่วไปที่ว่า "ความยินยอมย่อมไม่เป็นละเมิด" (Volenti non fit injuria)

3. หากผู้ป่วยไม่สามารถลงนามในใบให้ความยินยอมในการรักษาด้วยตนเอง ก็ควรให้ผู้มีอำนาจกระทำการแทนลงนามแทน แต่เนื่องจากการให้ความยินยอมในการรักษาไม่ใช่การทำนิติกรรม ดังนั้นแม้เป็นผู้เยาว์ก็สามารถให้ความยินยอมในการรักษาได้ แต่ผู้เยาว์นั้นต้องมีความรับผิดชอบชั่วดี เข้าใจ และรู้สำนึกถึงการให้ความยินยอมนั้น

4. บางกรณีแพทย์ไม่ต้องได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยหากเป็นกรณีของการรักษาในภาวะฉุกเฉิน เนื่องจากตามประมวลกฎหมายอาญาได้ยกเว้นโทษไว้

5. ในใบแสดงความยินยอมในการรักษา จะมีข้อความให้ระบุว่ากระทำการแทนในฐานะใด ซึ่งหมายฐานะนี้หมายถึงตัวผู้ป่วยเองหรือผู้มีอำนาจกระทำการแทน โดยผู้มีอำนาจกระทำการแทนอาจหมายถึงคู่สมรส ผู้แทนโดยชอบธรรม (ผู้ใช้อำนาจปกครอง ผู้ปกครอง) หรือญาติสนิทในลำดับอื่นๆ ซึ่งจะได้อธิบายต่อไป

6. พยานในการรับรองความยินยอม ส่วนใหญ่ได้แก่บุคลากรทางการแพทย์อื่นที่ไม่ใช่แพทย์ เช่น พยาบาล แต่อาจเป็นญาติผู้ป่วยได้เช่นกัน และการเป็นพยานไม่ใช่การทำนิติกรรม ดังนั้นแม้เป็นผู้เยาว์ก็สามารถเป็นพยานได้ แต่ผู้เยาว์นั้นต้องมีความรับผิดชอบชั่วดี เข้าใจ และรู้สำนึกถึงการให้ความยินยอมนั้น

ผู้มีอำนาจกระทำการแทนผู้ป่วย

ในเรื่องนี้กฎหมายไทยไม่ได้บัญญัติไว้เป็นการเฉพาะ แต่อาจเทียบเคียงได้กับเรื่องทายาทโดยธรรมในการรับมรดก ซึ่งสามารถเรียงลำดับผู้มีอำนาจในการให้ความยินยอมกระทำการแทนผู้ป่วยได้ ดังนี้

1. คู่สมรส
2. ผู้สืบสันดาน
3. บิดามารดา
4. พี่น้องร่วมบิดาและมารดาเดียวกัน
5. พี่น้องร่วมบิดาหรือมารดาเดียวกัน
6. ปู่ ย่า ตา ยาย
7. ลุง ป้า น้า อา

อย่างไรก็ตาม ในประเทศไทยซึ่งมีขนบธรรมเนียมประเพณีต่างจากชาติตะวันตก หากผู้ที่ดูแลใกล้ชิดผู้ป่วยไม่ได้เป็นไปตามลำดับดังกล่าวข้างต้น ก็อาจอนุโลมให้ผู้ที่ดูแลผู้ป่วยใกล้ชิดที่สุดเป็นผู้ที่มีอำนาจกระทำการแทนผู้ป่วยได้ เช่น ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งปอด มีคู่สมรสและบุตรซึ่งเป็นผู้สืบสันดานทำงานอยู่ต่างประเทศ ผู้ป่วยได้รับการดูแลจากพี่สาวของผู้ป่วยตลอดระยะเวลา ดังนี้อาจพออนุโลมได้ว่าพี่สาวของผู้ป่วยเป็นผู้มีอำนาจกระทำการแทนผู้ป่วยได้

ปัญหาที่เกิดขึ้นในทางปฏิบัติมักเกิดขึ้นกับผู้มีอำนาจทำการแทนที่เป็นคู่สมรส ผู้สืบสันดาน และบิดามารดา ซึ่งจะได้พิจารณาต่อไปตามลำดับ ดังนี้

คู่สมรส

การสมรสที่ชอบด้วยกฎหมายตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์ ต้องเป็นการสมรสที่จดทะเบียนแล้วเท่านั้น ชายหญิงนั้นจึงจะเป็นสามีภริยาโดยชอบด้วยกฎหมาย หากการสมรสนั้นได้จัดงานเลี้ยงใหญ่โตเพียงใด เชิญแขกเหรือจำนวนมากมาเป็นสักขีพยาน หากไม่มีการจดทะเบียนสมรสแล้ว ไม่ถือว่าชายหญิงนั้นเป็นคู่สมรสที่ชอบด้วยกฎหมาย

หากฝ่ายชายหรือฝ่ายหญิงทำการสมรสซ้อน ซึ่งหมายถึงการสมรสโดยมีคู่สมรสอยู่ก่อนแล้ว กฎหมายถือว่าการสมรสครั้งหลังเป็นโมฆะเพราะเป็นการสมรสซ้อน แม้คู่สมรสที่สมรสภายหลังจะไม่ทราบว่าคู่สมรสที่มาสมรสกับตนนั้นมีคู่สมรสอยู่ก่อนแล้วก็ตาม เช่น นายหนึ่งมีคู่สมรสคือนางสอง ต่อมานายหนึ่งเดินทางไปราชการต่างจังหวัด เกิดชอบพอกับนางสาวสาม จึงทำการจดทะเบียนสมรสกับนางสาวสาม ดังนี้ถือว่าการจดทะเบียนสมรสระหว่างนายหนึ่งกับนางสาวสามย่อตกเป็นโมฆะ เพราะเป็นการสมรสซ้อน แม้ว่านางสาวสามจะไม่ทราบว่านายหนึ่งมีคู่สมรสอยู่แล้ว ก็ไม่ทำให้การสมรสระหว่าง

---

[2]พ.ร.บ. ว่าด้วยข้อสัญญาอันไม่เป็นธรรม พ.ศ. 2540 มาตรา 8 ข้อตกลง ประกาศ หรือคำแจ้งความที่ได้ทำไว้ล่วงหน้า เพื่อยกเว้นหรือจำกัดความรับผิดเพื่อละเมิดหรือผิดสัญญาในความเสียหายต่อชีวิต ร่างกาย หรืออนามัยของผู้อื่น อันเกิดจากการกระทำโดยจงใจหรือประมาทเลินเล่อของผู้ตกลง ผู้ประกาศ ผู้แจ้งความ หรือของบุคคลอื่นซึ่งผู้ตกลง ผู้ประกาศ หรือผู้แจ้งความต้องรับผิดด้วย จะนำมาอ้างเป็นข้อยกเว้นหรือจำกัดความรับผิดไม่ได้

ข้อตกลง ประกาศ หรือคำแจ้งความที่ได้ทำไว้ล่วงหน้าเพื่อยกเว้นหรือจำกัดความรับผิดในกรณีอื่นนอกจากที่กล่าวในวรรคหนึ่งซึ่งไม่เป็นโมฆะ ให้มีผลบังคับได้เพียงเท่าที่เป็นธรรมและพอสมควรแก่กรณีเท่านั้น

นายหนึ่งกับนางสาวสามเป็นการสมรสที่ชอบด้วยกฎหมายขึ้นมาได้

หากต่อมานางสองถึงแก่ความตาย ซึ่งทำให้การสมรสระหว่างนายหนึ่งกับนางสองสิ้นสุดลง หากนายหนึ่งทำการจดทะเบียนสมรสกับนางสาวสี่ ดังนี้ การสมรสระหว่างนายหนึ่งกับนางสาวสี่เป็นการสมรสที่ชอบด้วยกฎหมาย เพราะการสมรสระหว่างนายหนึ่งกับนางสาวสามเป็นโมฆะ ไม่ถือว่ามีการสมรส ดังนั้นการสมรสระหว่างนายหนึ่งกับนางสาวสี่จึงเป็นการสมรสที่ชอบด้วยกฎหมาย เพราะเป็นการสมรสที่ไม่มีการสมรสอื่นอยู่ก่อน จึงไม่เป็นการสมรสซ้อน ดังนั้นแม้นางสองถึงแก่ความตาย นางสาวสามก็ไม่ได้เลื่อนฐานะจากภริยาน้อยมาเป็นภริยาที่ชอบด้วยกฎหมายแต่อย่างใด

ผู้สืบสันดาน

ผู้สืบสันดาน หมายถึง ลูก หลาน เหลน ลื่อ ในทางปฏิบัติมักมีปัญหาว่าผู้ใดเป็นบุตรชอบด้วยกฎหมาย ซึ่งมีข้อพิจารณาดังนี้

1. บุตรเป็นบุตรที่ชอบด้วยกฎหมายของหญิงมารดาเสมอ

2. การที่บุตรจะเป็นบุตรที่ชอบด้วยกฎหมายของชายหรือไม่ พิจารณาได้จาก

1) หากชายหญิงจดทะเบียนสมรสกันโดยชอบด้วยกฎหมาย บุตรที่เกิดขึ้นในระหว่างสมรสย่อมเป็นบุตรที่ชอบด้วยกฎหมายของชาย

2) หากชายหญิงไม่ได้จดทะเบียนสมรสกัน เด็กจะเป็นบุตรที่ชอบด้วยกฎหมายของชายได้ใน 3 กรณี คือ บิดามารดาจดทะเบียนสมรสกันใหม่ในภายหลัง บิดาจดทะเบียนรับรองความเป็นบุตรหรือศาลพิพากษาว่าเป็นบุตร

3. หากเด็กที่เกิดจากการจดทะเบียนสมรสซ้อน กฎหมายย่อมให้ความคุ้มครองเด็ก หากเป็นกรณีหญิงสมรสซ้อน กฎหมายสันนิษฐานว่าเด็กย่อมเป็นบุตรที่ชอบด้วยกฎหมายของชายคนที่สอง และเป็นบุตรที่ชอบด้วยกฎหมายของหญิงมารดา หากเป็นกรณีที่ชายสมรสซ้อน กฎหมายสันนิษฐานว่าเด็กย่อมเป็นบุตรที่ชอบด้วยกฎหมายของชายและของหญิงมารดา

4. หากชายหญิงไม่ได้จดทะเบียนสมรสกัน และบิดาไม่ได้ดำเนินการอย่างใด เด็กย่อมไม่ใช่บุตรที่ชอบด้วยกฎหมายของชาย ซึ่งถ้าหากพิจารณาในเรื่องของความยินยอมย่อมเป็นการไม่ยุติธรรมแก่เด็ก ในเรื่องนี้อาจเทียบเคียงได้กับเรื่องการรับมรดกตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์ซึ่งวางหลักว่า หากบุตรรายใดที่มีการแสดงออกของบิดาว่ามีพฤติการณ์ที่รับรองความเป็นบุตรแล้ว ถือว่าเป็นผู้สืบสันดานที่สามารถเข้ารับมรดกของบิดาได้ ซึ่งอาจนำมาอนุโลมใช้ในเรื่องความยินยอมในการกระทำการแทนผู้ป่วยได้

5. กรณีที่ผู้ป่วยมีบุตรหลายคน ถือว่าบุตรแต่ละคนเป็นผู้สืบสันดาน ย่อมมีอำนาจให้ความยินยอมแทนผู้ป่วยได้ แต่กฎหมายไม่ได้ให้สิทธิว่าพี่คนโตมีอำนาจสูงกว่าพี่คนรองหรือน้องคนเล็ก หากมีกรณีที่บุตรหลายคนมีความเห็นไม่ตรงกันในเรื่องของการรักษา จึงเป็นเรื่องภายในครอบครัวที่ต้องทำการตกลงกันเอง

6. ผู้สืบสันดานตามกฎหมาย รวมถึงบุตรบุญธรรมด้วย ดังนั้นบุตรบุญธรรมจึงมีอำนาจให้ความยินยอมในการรักษาของผู้รับบุตรบุญธรรมได้

7. ในกรณีที่มีผู้สืบสันดานต่างชั้นกัน ลูกย่อมมีสิทธิดีกว่าหลาน หลานย่อมมีสิทธิดีกว่าเหลน

8. ดังได้กล่าวมาแล้วว่าการให้ความยินยอมไม่ใช่การทำนิติกรรม เว้นแต่กรณีของการรักษาในโรงพยาบาลของเอกชนในกรณีที่ไม่ฉุกเฉินซึ่งเป็นสัญญาจ้างทำของตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์ ซึ่งต้องตกอยู่ภายใต้บังคับของการทำนิติกรรมตามหลักทั่วไป ดังนั้นการให้ความยินยอมในการรักษาในโรงพยาบาลของรัฐ หรือในภาวะฉุกเฉิน ผู้ให้ความยินยอมจึงมีอายุเท่าใดก็ได้ ขอเพียงแต่ให้ผู้ที่ให้ความยินยอมรู้ถึงสาระของการให้ความยินยอมนั้นก็เป็นการเพียงพอแล้ว

บิดามารดา

มีข้อพิจารณาดังนี้

1. มารดาเป็นเป็นมารดาที่ชอบด้วยกฎหมายของบุตรเสมอ

2. บิดาจะเป็นบิดาที่ชอบด้วยกฎหมายของบุตรหรือไม่ พิจารณาจากหลักเกณฑ์ข้อ 2 ในหัวข้อเรื่องผู้สืบสันดาน ดังคำอธิบายข้างต้น

3. บิดาหรือมารดาที่มีการจดทะเบียนสมรสซ้อนจะเป็นบิดามารดาที่ชอบด้วยกฎหมายของบุตรหรือไม่ พิจารณาจากหลักเกณฑ์ข้อ 3 ในหัวข้อเรื่องผู้สืบสันดาน ดังคำอธิบายข้างต้น

4. หากชายหญิงไม่ได้จดทะเบียนสมรสกัน และบิดาไม่ได้ดำเนินการอย่างใด บิดาย่อมไม่ใช่บิดาที่ชอบด้วยกฎหมายของบุตร ซึ่งหากพิจารณาตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์มาตรา 1627 ก็ไม่ได้ให้สิทธิบิดาที่ไม่ชอบด้วยกฎหมายของบุตรรับมรดกของบุตรที่ตนรับรองได้ ซึ่งอาจนำมาใช้ในเรื่องการให้ความยินยอม

ได้ในกรณีที่เป็นการรักษาที่ไม่ใช่ภาวะฉุกเฉิน ส่วนการรักษาที่เป็นภาวะฉุกเฉินแพทย์สามารถทำการรักษาได้เลยตามที่เห็นสมควรโดยไม่ต้องขอความยินยอมผู้ใด

5. บิดามารดาในที่นี้หมายความรวมถึงผู้รับบุตรบุญธรรมด้วย เพราะผู้รับบุตรบุญธรรมถือเป็นผู้ใช้อำนาจปกครองบุตรบุญธรรม บิดามารดาโดยกำเนิดย่อมไม่มีอำนาจปกครองบุตรนั้นอีกต่อไป จนกว่าผู้รับบุตรบุญธรรมตาย หรือมีการจดทะเบียนเลิกรับบุตรบุญธรรม

6. บิดามารดาในที่นี้รวมถึงผู้ใช้อำนาจปกครองที่เป็นผู้อนุบาล ผู้พิทักษ์ และหมายความรวมถึงผู้ปกครองด้วย

พระราชบัญญัติว่าด้วยความรับผิดทางละเมิดของเจ้าหน้าที่ พ.ศ. 2539

โดยปกติ เมื่อผู้ใดทำละเมิด ผู้นั้นต้องรับผิดชดใช้ค่าสินไหมค่าสินไหมทดแทนตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์มาตรา 420 หากผู้นั้นมีนายจ้าง นายจ้างต้องรับผิดร่วมกับลูกจ้างด้วยหากลูกจ้างได้กระทำละเมิดไปในทางการที่จ้าง แต่เนื่องจากความสัมพันธ์ระหว่างหน่วยราชการกับข้าราชการในหน่วยงานของรัฐ ไม่ใช่ความสัมพันธ์ระหว่างนายจ้างและลูกจ้างเหมือนระบบของเอกชน จึงเป็นการไม่เป็นธรรมที่จะให้ข้าราชการต้องรับผิดและถูกไล่เบี้ยจากหน่วยราชการได้เต็มจำนวนเหมือนลูกจ้างในระบบเอกชน ดังนั้นแพทย์ที่ทำงานในระบบราชการจึงได้รับความคุ้มครองตามพระราชบัญญัติความรับผิดทางละเมิดของเจ้าหน้าที่ พ.ศ. 2539

ความแตกต่างในเรื่องความรับผิดทางละเมิดของแพทย์ที่อยู่ในหน่วยงานของรัฐ[3] และแพทย์ที่อยู่ในโรงพยาบาลของเอกชน

1) การพิจารณาความรับผิดทางละเมิดของแพทย์ที่ทำงานในหน่วยงานของรัฐเป็นไปตามพระราชบัญญัติความรับผิดทางละเมิดของเจ้าหน้าที่ พ.ศ. 2539 ส่วนความรับผิดทางละเมิดของแพทย์ที่อยู่ในหน่วยงานของเอกชน เป็นไปตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์

[3] **พระราชบัญญัติความรับผิดทางละเมิดของเจ้าหน้าที่ พ.ศ. 2539 มาตรา 4** "หน่วยงานของรัฐ" หมายความว่า กระทรวง ทบวง กรม หรือส่วนราชการที่เรียกชื่ออย่างอื่นและมีฐานะเป็นกรม ราชการส่วนภูมิภาค ราชการส่วนท้องถิ่น และรัฐวิสาหกิจที่ตั้งขึ้นโดยพระราชบัญญัติหรือพระราชกฤษฎีกา และให้ หมายความรวมถึงหน่วยงานอื่นของรัฐที่มีพระราชกฤษฎีกากำหนดให้เป็นหน่วยงานของรัฐตามพระราชบัญญัตินี้ด้วย

2) เมื่อแพทย์ที่อยู่ในหน่วยงานของรัฐทำละเมิดเนื่องจากการปฏิบัติหน้าที่ ผู้เสียหายไม่สามารถฟ้องแพทย์ผู้ทำละเมิดได้ ต้องฟ้องหน่วยงานของรัฐเท่านั้น ในกรณีที่แพทย์ในหน่วยงานเอกชนทำละเมิดเนื่องจากการปฏิบัติหน้าที่ ผู้เสียหายย่อมสามารถฟ้องแพทย์ผู้ทำละเมิดได้ตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์ตามมาตรา 420 และผู้อำนวยการหรือโรงพยาบาลในฐานะนายจ้างได้ แม้ในโรงพยาบาลเอกชนนั้นไม่ได้ทำสัญญาจ้างแพทย์รายนั้นตามสัญญาจ้างแรงงานก็ตาม ผู้เสียหายก็อาจฟ้องแพทย์ในฐานะตัวแทน และฟ้องผู้อำนวยการหรือโรงพยาบาลในฐานะตัวการได้

3) เมื่อแพทย์ที่อยู่ในหน่วยงานของรัฐทำละเมิดที่ไม่ได้เกี่ยวกับการปฏิบัติหน้าที่ ผู้เสียหายสามารถฟ้องแพทย์ผู้ทำละเมิดได้โดยตรง ไม่สามารถฟ้องหน่วยงานของรัฐได้ ทำนองเดียวกับแพทย์ที่อยู่ในโรงพยาบาลของเอกชนหากทำละเมิดที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับการปฏิบัติหน้าที่ ผู้เสียหายฟ้องแพทย์ผู้ทำละเมิดได้ แต่ไม่สามารถฟ้องผู้อำนายการโรงพยาบาลหรือโรงพยาบาลได้ เพราะแพทย์ไม่ได้ทำละเมิดไปในทางการที่จ้าง

4) การใช้สิทธิไล่เบี้ยในกรณีที่แพทย์เป็นเจ้าหน้าที่ของรัฐ หน่วยงานของรัฐสามารถไล่เบี้ยได้เฉพาะกรณีที่แพทย์กระทำละเมิดโดยจงใจหรือประมาทเลินเล่ออย่างร้ายแรงเท่านั้น หากแพทย์กระทำละเมิดโดยประมาทธรรมดาที่ไม่ใช่ประมาทเลินเล่ออย่างร้ายแรง หน่วยงานของรัฐไม่สามารถใช้สิทธิไล่เบี้ยแพทย์ได้ ในขณะที่แพทย์ในโรงพยาบาลเอกชนหากทำละเมิดในการปฏิบัติหน้าที่ หากผู้เสียหายฟ้องผู้อำนวยการโรงพยาบาลหรือโรงพยาบาลให้ร่วมรับผิดตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์ เมื่อผู้อำนวยการโรงพยาบาลหรือโรงพยาบาลใช้ค่าเสียหายไปแล้ว สามารถไล่เบี้ยค่าสินไหมทดแทนแก่แพทย์ผู้นั้นได้ทุกกรณีไม่ว่าจะเป็นการทำละเมิดโดยจงใจ ประมาทเลินเล่ออย่างธรรมดา หรือประมาทเลินเล่ออย่างร้ายแรงก็ตาม

คำว่า "ประมาทเลินเล่ออย่างร้ายแรง" หมายความว่า การกระทำโดยปราศจากความระมัดระวังเป็นอย่างยิ่ง หรือเป็นการกระทำที่ไม่ได้ใส่ใจในความสำคัญหรือขาดความละเอียดรอบคอบในการปฏิบัติ โดยละเลยไม่ปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับหรือมาตรฐานวิชาชีพอันต้องพึงปฏิบัติ ซึ่งอาจถึงขั้นเป็นการกระทำที่ไม่สุจริต หรือเกือบถึงระดับที่ไม่สนใจใยดีต่อผลร้ายที่จะเกิดขึ้น ทั้งที่อาจใช้ความระมัดระวังหรือจัดการเพียงเล็กน้อยก็สามารถ

ป้องกันผลร้ายมิให้เกิดขึ้นนั้นได้แล้ว

5) แพทย์ในโรงพยาบาลของรัฐ แม้จะกระทำละเมิดโดยจงใจหรือประมาทเลินเล่ออย่างร้ายแรง เมื่อหน่วยงานของรัฐได้ชดใช้ค่าสินไหมทดแทนไปแล้ว จะมาไล่เบี้ยแก่แพทย์ในโรงพยาบาลของรัฐเต็มจำนวนไม่ได้ ในขณะที่ถ้าเป็นแพทย์โรงพยาบาลเอกชน เมื่อผู้อำนวยการโรงพยาบาลหรือโรงพยาบาลได้ชดใช้ค่าสินไหมทดแทนไปแล้วสามารถไล่เบี้ยแก่แพทย์ได้เต็มจำนวนความเสียหาย

6) อายุความในการไล่เบี้ยกรณีแพทย์โรงพยาบาลของรัฐทำละเมิด มีอายุความ 2 ปี ในขณะที่อายุความในการไล่เบี้ยกรณีแพทย์โรงพยาบาลเอกชนทำละเมิด กฎหมายไม่ได้กำหนดอายุความไว้โดยเฉพาะ จึงมีกำหนดอายุความ 10 ปี

7) กรณีแพทย์ในโรงพยาบาลหน่วยงานของรัฐหลายคนทำละเมิด การร่วมกันใช้ค่าสินไหมทดแทนไม่นำหลักกฎหมายเรื่องลูกหนี้ร่วมตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์มาบังคับใช้ แพทย์ผู้ทำละเมิดแต่ละคนรับผิดใช้ค่าสินไหมทดแทนเฉพาะส่วนของตนเท่านั้น ในขณะที่ถ้าเป็นกรณีของแพทย์ในโรงพยาบาลเอกชนร่วมกันทำละเมิด แพทย์แต่และคนต้องร่วมรับผิดชดใช้ค่าสินไหมทดแทนจนกว่าค่าสินไหมทดแทนทั้งหมดจะได้รับการชดใช้จนเสร็จสิ้น ซึ่งเป็นไปตามหลักเรื่องลูกหนี้ร่วม

กฎหมายอาญาที่อายุรแพทย์ควรทราบ

กฎหมายอาญาที่เกี่ยวข้องที่สำคัญ มีดังนี้

1. กฎหมายอาญาภาคทั่วไป ได้แก่เรื่องความรับผิดทางอาญา
2. กฎหมายอาญาภาคความผิด ได้แก่ ความผิดต่อชีวิต ร่างกาย ความผิดต่อเอกสาร

เมื่อมีความรับผิดตามกฎหมายอาญา ผู้กระทำความผิดย่อมต้องรับโทษตามที่กฎหมายบัญญัติไว้ หากไม่เข้าข้อยกเว้น โทษในทางอาญาได้แก่ ประหารชีวิต จำคุก กักขัง ปรับ และริบทรัพย์สิน ซึ่งในความรับผิดทางแพ่งนั้นไม่มีโทษประหารชีวิต หรือจำคุก ส่วนโทษปรับนั้น จะต้องชดใช้เป็นจำนวนเงินที่แน่นอนตามที่กฎหมายบัญญัติไว้ ซึ่งแตกต่างจากความรับผิดทางแพ่งที่ต้องมีการชดใช้เป็นจำนวนเงิน แต่จำนวนเงินที่จะต้องชดใช้นั้นไม่แน่นอน ขึ้นกับความเสียหายที่โจทก์ได้รับและสามารถพิสูจน์ให้ศาลเห็น ส่วนโทษริบทรัพย์สินในทางอาญา หมายถึงการที่รัฐริบทรัพย์ที่จำเลยมีไว้เพื่อใช้ในการกระทำความผิด หรือการมีไว้เป็นความผิด ซึ่งแตกต่างจากการส่งมอบทรัพย์สินคืนในความรับผิดทางแพ่ง

ในที่นี้จะขอกล่าวถึงความผิดตามประมวลกฎหมายอาญาที่เกี่ยวข้องกับแพทย์เท่านั้น

ความผิดตามประมวลกฎหมายอาญาที่สำคัญ

1. ความผิดเกี่ยวกับชีวิต
2. ความผิดเกี่ยวกับร่างกาย
3. ความผิดฐานทอดทิ้งเด็ก คนป่วยเจ็บ และคนชรา
4. ความผิดฐานเปิดเผยความลับ
5. ความผิดเกี่ยวกับการปลอมเอกสาร

ความผิดเกี่ยวกับชีวิตที่สำคัญ

1. ความผิดฐานฆ่าคนตายโดยเจตนา เป็นไปตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 288 ซึ่งบัญญัติว่า “ผู้ใดฆ่าผู้อื่น ต้องระวางโทษประหารชีวิต จำคุกตลอดชีวิต หรือจำคุกตั้งแต่สิบห้าปีถึงยี่สิบปี” ความผิดฐานนี้ผู้กระทำต้องมีเจตนาฆ่าเป็นสำคัญ ซึ่งการฆ่าอาจทำโดยการเคลื่อนไหวร่างกายหรือการกระทำโดยงดเว้นตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 59 วรรคท้ายก็ได้ ซึ่งผู้กระทำความผิดอาจต้องรับโทษหนักขึ้นหากมีเหตุตามประมวลกฎหมายอาญา

ในการดูแลผู้ป่วยหนักมีกรณีที่น่าสนใจคือ การฆ่าด้วยความเมตตาสงสาร หรือการทำให้ผู้ป่วยที่สิ้นหวังถึงแก่ความตายด้วยความสงบ (euthanasia) เพื่อให้พ้นจากความทุกข์ทรมานในโรคที่ไม่อาจรักษาได้ เช่น การปล่อยให้โรคนั้นดำเนินต่อไปโดยไม่เริ่มการรักษาใดขึ้นมาใหม่ (passive euthanasia) การที่แพทย์ฉีดยาให้ผู้ป่วยถึงแก่ความตาย หรือการหยุดใช้เครื่องช่วยหายใจที่มีอาการหนัก (active euthanasia)

การฉีดยาให้ผู้ป่วยถึงแก่ความตายมีความผิดฐานฆ่าคนตายโดยเจตนาตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 288 ส่วนการหยุดใช้เครื่องช่วยหายใจในผู้ป่วยหนักที่ไม่มีทางรักษาอื่นนั้นยังคงมีความเห็นแตกต่างกัน ศาสตราจารย์จิตติ ติงศภัทิย์ มีความเห็นว่า “คนเราทุกคนเกิดมาแล้วต้องตายทุกคน ฆ่าก็ตาย ไม่ฆ่าก็ตาย การฆ่าจึงเป็นการทำให้ตายก่อนเวลาธรรมดาของเขาเท่านั้น คนที่จวนจะตายเพราะโรคหรือถูกทำร้ายจะตายอยู่แล้ว ถ้าใครทำให้ตายเร็วขึ้นก็เป็นการฆ่า” ในขณะที่ศาสตราจารย์แสวง บุญเฉลิมวิภาส มีความเห็นว่า “การแสดงเจตนาของผู้ป่วยที่จะขอตายตามภาวะของธรรมชาติโดยปฏิเสธการใช้เครื่องมือจากเทคโนโลยีสมัยใหม่จึงเป็นเรื่องที่แพทย์ต้องรับฟัง แม้ความประสงค์ของ

ญาติที่จะนำผู้ป่วยใกล้ตายออกจากห้องไอซียูเพื่อให้ไปถึงแก่กรรมที่บ้าน ก็เป็นเรื่องที่ควรดำเนินการให้เป็นไปตามความประสงค์ เพราะแพทย์ไม่มีหน้าที่ที่จะเหนี่ยวรั้งต่อไป และการกระทำดังกล่าวก็มิใช่การฆ่าหรือทอดทิ้งผู้ป่วยซึ่งเป็นความผิดอาญาแต่อย่างใด"

ความเห็นดังกล่าวข้างต้นทั้งสองความเห็นมีทั้งผู้เห็นด้วยและไม่เห็นด้วย ผู้เขียนมีความเห็นว่า การรักษาผู้ป่วยหนักที่ไม่มีทางรักษาอื่น มีการรักษา 2 วิธี คือ

1) Withholding treatment หมายความว่า แพทย์จะไม่ริเริ่มการรักษาใหม่ขึ้นอีก ส่วนการรักษาเดิมที่ผู้ป่วยเคยได้อยู่แล้ว ก็ยังคงให้อยู่ต่อไป เช่น ผู้ป่วย septic shock ที่มี mutiorgan failure ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ แพทย์มีความเห็นว่าผู้ป่วยรายนี้ไม่น่ารอดชีวิต หากต่อมาแพทย์ตรวจร่างกายพบว่า pupil ทั้ง 2 ข้างไม่เท่ากันที่ตรวจ platelet count ได้ 5,000/mm^3 ซึ่งแพทย์คิดถึง intracerebral hemorrhage มากที่สุด แพทย์อาจเลือกที่จะไม่ทำ brain CT scan เพราะคาดเดาได้ว่าต่อมาผู้ป่วยต้องเสียชีวิตจาก brain herniation ในที่สุด การไม่ทำ brain CT scan ถือเป็น withholding treatment ซึ่งไม่ถือว่าเป็นการฆ่า

2) Withdrawing treatment หมายความว่า แพทย์จะหยุดการรักษาผู้ป่วยโดยถอนการรักษาที่ให้อยู่ไปทีละอย่างหรือทั้งหมด เช่น การหยุดใช้เครื่องช่วยหายใจ การหยุดยาปฏิชีวนะที่ผู้ป่วยได้ ดังนี้ถือเป็น withdrawing treatment ซึ่งอาจมีประเด็นทางกฎหมายตามมาว่าเป็นการฆ่าผู้ป่วยหรือไม่ แต่อย่างไรก็ตามบรรทัดฐานของสังคมไม่ได้ถูกกำหนดโดยกฎหมายอย่างเดียว หากแต่ต้องคำนึงถึงขนบธรรมเนียมประเพณี วิถีประชาของแต่ละท้องถิ่นด้วย

แต่หากบุคลากรทางการแพทย์ได้ทำตามความประสงค์ของหนังสือแสดงเจตนาไม่ประสงค์จะรับบริการสาธารณสุขที่เป็นไปเพียงเพื่อยืดการตายในวาระสุดท้ายของชีวิตหรือเพื่อยุติการทรมานจากการเจ็บป่วย ดังที่จะได้กล่าวในหัวข้อต่อไปนั้น ย่อมไม่เป็นการฆ่า และบุคลากรทางการแพทย์นั้นจะหลุดพ้นจากความรับผิดทางแพ่งและอาญาทั้งปวงตามพระราชบัญญัติสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. 2550 มาตรา 12

2. ความผิดฐานทำร้ายผู้อื่นเป็นเหตุให้ผู้อื่นถึงแก่ความตาย เป็นไปตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 290 ซึ่งบัญญัติว่า " ผู้ใดมิได้มีเจตนาฆ่า แต่ทำร้ายผู้อื่นจนเป็นเหตุให้ผู้นั้นถึงแก่ความตาย ต้องระวางโทษจำคุกตั้งแต่สามปีถึงสิบห้าปี

ถ้าความผิดนั้นมีลักษณะประการหนึ่งประการใด ดังที่บัญญัติไว้ในมาตรา 289 ผู้กระทำต้องระวางโทษจำคุกตั้งแต่สามปีถึงยี่สิบปี"

ความผิดฐานนี้ผู้กระทำต้องมีเจตนาทำร้าย เพราะตามตัวบทมาตรา 290 บัญญัติไว้ชัดเจนว่าผู้กระทำมิได้มีเจตนาฆ่า และความตายที่เกิดขึ้นต้องเป็นผลธรรมดาซึ่งเป็นไปตามหลักเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างการกระทำและผล

3. ความผิดฐานกระทำโดยประมาทเป็นเหตุให้ผู้อื่นถึงแก่ความตาย เป็นไปตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 291 ซึ่งบัญญัติว่า "ผู้ใดกระทำโดยประมาท และการกระทำนั้นเป็นเหตุให้ผู้อื่นถึงแก่ความตาย ต้องระวางโทษจำคุกไม่เกินสิบปี และปรับไม่เกินสองหมื่นบาท" ซึ่งความผิดตามมาตรานี้เป็นการกระทำโดยประมาท อย่างไรเป็นการกระทำโดยประมาทให้พิจารณาตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 59 วรรค 4 ในขณะที่เขียนบทความนี้ มีความพยายามในการแก้ไขกฎหมายมาตรา 291 ให้แพทย์รับผิดในความตายของผู้ป่วยเฉพาะที่ได้กระทำโดยประมาทเลินเล่ออย่างร้ายแรงเท่านั้น ซึ่งมีผู้ที่แสดงความคิดเห็นไว้อย่างกว้างขวางทั้งในทางที่เห็นด้วยและในทางที่ไม่เห็นด้วย

ความผิดฐานทำร้ายร่างกายที่สำคัญ

1. ความผิดฐานใช้กำลังทำร้ายผู้อื่นไม่เป็นเหตุให้ได้รับอันตรายแก่กายหรือจิตใจ เป็นไปตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 391 ซึ่งบัญญัติว่า "ผู้ใดใช้กำลังทำร้ายผู้อื่น โดยไม่ถึงกับเป็นเหตุให้เกิดอันตรายแก่กายหรือจิตใจ ต้องระวางโทษจำคุกไม่เกินหนึ่งเดือน หรือปรับไม่เกินหนึ่งพันบาท หรือทั้งจำทั้งปรับ" ซึ่งเป็นความผิดลหุโทษ

2. ความผิดฐานทำร้ายผู้อื่นเป็นเหตุให้ได้รับอันตรายแก่กายหรือจิตใจ เป็นไปตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 295 ซึ่งบัญญัติว่า "ผู้ใดทำร้ายผู้อื่น จนเป็นเหตุให้เกิดอันตรายแก่กายหรือจิตใจของผู้อื่นนั้น ผู้นั้นกระทำความผิดฐานทำร้ายร่างกาย ต้องระวางโทษจำคุกไม่เกินสองปี หรือปรับไม่เกินสี่พันบาท หรือทั้งจำทั้งปรับ"

3. ความผิดฐานทำร้ายผู้อื่นเป็นเหตุให้ผู้อื่นได้รับอันตรายสาหัส เป็นไปตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 297 ซึ่งบัญญัติว่า "ผู้ใดกระทำความผิดฐานทำร้ายร่างกายจนเป็นเหตุให้ผู้ถูกกระทำร้ายรับอันตรายสาหัส ต้องระวางโทษจำคุกตั้งแต่หกเดือนถึงสิบปี

อันตรายสาหัสนั้น คือ

(1) ตาบอด หูหนวก ลิ้นขาด หรือเสียฆานประสาท

(2) เสียอวัยวะสืบพันธุ์ หรือความสามารถสืบพันธุ์

(3) เสียแขน ขา มือ เท้า นิ้วหรืออวัยวะอื่นใด

(4) หน้าเสียโฉมอย่างติดตัว

(5) แท้งลูก

(6) จิตพิการอย่างติดตัว

(7) ทุพพลภาพ หรือป่วยเจ็บเรื้อรังซึ่งอาจถึงตลอดชีวิต

(8) ทุพพลภาพ หรือป่วยเจ็บด้วยอาการทุกขเวทนาเกินกว่ายี่สิบวันหรือจนประกอบกรณียกิจตามปกติไม่ได้เกินกว่ายี่สิบวัน

การที่จะวินิจฉัยว่าเป็นอันตรายสาหัสนั้น เป็นหน้าที่ของศาลที่จะวินิจฉัย ไม่ใช่หน้าที่ของแพทย์ที่ต้องเขียนใบรับรองแพทย์หรือใบชันสูตรบาดแผลว่าเป็นอันตรายสาหัสหรือไม่ มีข้อควรระวังตามมาตรา 297(8) ในการเขียนใบรับรองแพทย์ว่าผู้ป่วยป่วยเจ็บจนไม่สามารถประกอบการงานได้ตามปกติ ไม่ควรระบุวันที่ใกล้ 20 วัน เพราะอาจเกิดปัญหาในการตีความได้ว่าเป็นอันตรายสาหัสหรือไม่

ในการรักษาผู้ป่วยด้วยการผ่าตัดนั้น ถ้าจำเป็นต้องตัดอวัยวะอย่างใดอย่างหนึ่งออกไปต้องทำการขออนุญาตผู้ป่วยก่อน เว้นแต่กรณีฉุกเฉิน (emergency case) เนื่องจากหากไม่ได้รับความยินยอมจากผู้ป่วย แพทย์ผู้นั้นอาจมีความผิดตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 297 ได้

4. ความผิดฐานกระทำโดยประมาทเป็นเหตุให้ผู้อื่นได้รับอันตรายสาหัส เป็นไปตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 300 ซึ่งบัญญัติว่า "ผู้ใดกระทำโดยประมาท และการกระทำนั้นเป็นเหตุให้ผู้อื่นรับอันตรายสาหัส ต้องระวางโทษจำคุกไม่เกินสามปี หรือปรับไม่เกินหกพันบาท หรือทั้งจำทั้งปรับ" การกระทำโดยประมาทมีความหมายตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 59 วรรค 4 ส่วนผลที่เกิดขึ้นเป็นอันตรายสาหัสนั้นเป็นไปตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 297

ความผิดฐานทอดทิ้งคนป่วยเจ็บ คนชรา

ความผิดฐานทอดทิ้งคนป่วยเจ็บ คนชรา เป็นไปตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 307 ซึ่งบัญญัติว่า "ผู้ใดมีหน้าที่ตามกฎหมายหรือตามสัญญาต้องดูแลผู้ซึ่งพึ่งตนเองมิได้ เพราะอายุ ความป่วยเจ็บ กายพิการหรือจิตพิการ ทอดทิ้งผู้ซึ่งพึ่งตนเองมิได้นั้นเสียโดยประการที่น่าจะเป็นเหตุให้เกิดอันตรายแก่ชีวิต ต้องระวางโทษจำคุกไม่เกินสามปี หรือปรับไม่เกินหกพันบาท หรือทั้งจำทั้งปรับ"

ความหมายของข้อความที่ว่า "ผู้ใดมีหน้าที่ตามกฎหมายหรือตามสัญญาต้องดูแลผู้ซึ่งพึ่งตนเองมิได้" มีความหมายรวมถึงบุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขด้วย แม้ผลของการทอดทิ้งจะยังไม่เกิดอันตรายแก่ชีวิต แต่น่าจะเกิดอันตรายแก่ชีวิตก็มีความผิดตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 307 แล้ว ซึ่งเกณฑ์ในการวินิจฉัยว่าการกระทำอย่างใดน่าจะเป็นอันตรายใช้มาตรฐานของวิญญูชน แต่ถ้าหากการทอดทิ้งผู้ป่วยนั้นก่อให้เกิดความตายหรืออันตรายสาหัสเกิดขึ้น ผู้กระทำต้องได้รับโทษหนักขึ้น

ความผิดฐานเปิดเผยความลับ

ความผิดฐานเปิดเผยความลับของผู้ป่วยเป็นไปตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 323 ซึ่งบัญญัติว่า "ผู้ใดล่วงรู้หรือได้มาซึ่งความลับของผู้อื่นโดยเหตุที่เป็นเจ้าพนักงานผู้มีหน้าที่ โดยเหตุที่ประกอบอาชีพเป็นแพทย์ เภสัชกร คนจำหน่ายยา นางผดุงครรภ์ ผู้พยาบาล นักบวช หมอความ ทนายความ หรือผู้สอบบัญชีหรือโดยเหตุที่เป็นผู้ช่วยในการประกอบอาชีพนั้นแล้วเปิดเผยความลับนั้นในประการที่น่าจะเกิดความเสียหายแก่ผู้หนึ่งผู้ใด ต้องระวางโทษจำคุกไม่เกินหกเดือน หรือปรับไม่เกินหนึ่งพันบาท หรือทั้งจำทั้งปรับ

ผู้รับการศึกษาอบรมในอาชีพดังกล่าวในวรรคแรกเปิดเผยความลับของผู้อื่น อันตนได้ล่วงรู้หรือได้มาในการศึกษาอบรมนั้น ในประการที่น่าจะเกิดความเสียหายแก่ผู้หนึ่งผู้ใด ต้องระวางโทษเช่นเดียวกัน"

"ความลับ" หมายความว่า สิ่งที่ผู้เป็นเจ้าของข้อความหรือข้อเท็จจริงนั้นๆ ต้องการจะปกปิด ไม่ต้องการเปิดเผยให้ผู้ใดทราบ หรือถ้าต้องการให้ทราบก็ต้องการให้ทราบเฉพาะแก่บุคคลใดบุคคลหนึ่งเท่านั้น ไม่ต้องการให้ทราบกันโดยทั่วไป ซึ่งความลับที่ได้มาต้องได้มาเนื่องจากการปฏิบัติหน้าที่ตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 323 เท่านั้น

ความผิดตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 323 นี้ เอาผิดกับแพทย์ พยาบาล ผู้ซึ่งล่วงรู้ความลับของผู้ป่วยแล้วนำมาเปิดเผยในประการที่น่าจะเกิดความเสียหายแก่ผู้หนึ่งผู้ใด ซึ่งไม่จำเป็นต้องเกิดความเสียหายขึ้นจริง เพียงแต่น่าจะเกิดความเสียหายก็เป็นความผิดตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 323 แล้ว

ในการอภิปรายปัญหาผู้ป่วย แพทย์และบุคลากร

ทางการแพทย์จึงต้องมีความระมัดระวัง โดยต้องไม่เปิดเผยชื่อผู้ป่วย หรือประวัติส่วนตัวของผู้ป่วยที่ผู้ป่วยต้องการปกปิด เช่น พฤติกรรมทางเพศ การติดเชื้อไวรัส HIV แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ต้องมีความระมัดระวังในการอภิปรายปัญหาผู้ป่วยโดยไม่ได้ตั้งใจ เช่น ตามทางเดิน ลิฟท์ ซึ่งอาจมีประชาชนหรือญาติของผู้ป่วยอยู่ ซึ่งมาตรา 323 วรรค 2 นี้เอาผิดกับผู้ที่ได้รับการศึกษาอบรมตามวรรค 1 ดังนั้นจึงเอาผิดแก่นักศึกษาแพทย์ นักศึกษาพยาบาล แพทย์ประจำบ้านด้วย อย่างไรก็ตาม ความผิดตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 323 นี้เป็นความผิดอันยอมความได้ ซึ่งผู้เสียหายต้องร้องทุกข์ภายในเวลา 3 เดือนนับตั้งแต่รู้เรื่องและรู้ตัวผู้ที่กระทำความผิด

ความผิดฐานทำใบรับรองแพทย์อันเป็นเท็จ

ความผิดฐานทำใบรับรองแพทย์อันเป็นเท็จ เป็นไปตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 269 ซึ่งบัญญัติว่า "ผู้ใดในการประกอบการงานในวิชาแพทย์ กฎหมาย บัญชีหรือวิชาชีพอื่นใด ทำคำรับรองเป็นเอกสารอันเป็นเท็จ โดยประการที่น่าจะเกิดความเสียหายแก่ผู้อื่นหรือประชาชน ต้องระวางโทษจำคุกไม่เกินสองปี หรือปรับไม่เกินสี่พันบาท หรือทั้งจำทั้งปรับ

ผู้ใดโดยทุจริตใช้หรืออ้างคำรับรองอันเกิดจากการกระทำความผิดตามวรรคแรก ต้องระวางโทษเช่นเดียวกัน"

เอกสารอันเป็นเท็จ หมายถึง เอกสารที่มีข้อความไม่ตรงกับความเป็นจริง ซึ่งผู้ที่ทำเอกสารเท็จเป็นผู้ที่มีอำนาจในการทำเอกสารนั้น ซึ่งไม่เหมือนกับเอกสารปลอม ซึ่งผู้ที่ทำเอกสารปลอมเป็นผู้ที่ไม่มีอำนาจในการทำเอกสาร แม้ข้อความไม่เป็นเท็จก็อาจเป็นเอกสารปลอมได้ กฎหมายยังเอาโทษแก่ผู้ที่ใช้หรืออ้างคำรับรองในใบรับรองแพทย์เท็จด้วย

สิทธิผู้ป่วย

สิทธิ หมายถึง ความชอบธรรมที่บุคคลใช้ยันกับผู้อื่น เพื่อคุ้มครอง หรือ รักษาผลประโยชน์ อันเป็นส่วนพึงได้ของบุคคลนั้น

สิทธิผู้ป่วย จึงหมายถึง ความชอบธรรมที่ผู้ป่วยจะพึงได้รับเพื่อคุ้มครองหรือ รักษาผลประโยชน์ อันพึงมีพึงได้ของตนเอง โดยไม่ละเมิดสิทธิของผู้อื่น

อย่างไรก็ตาม สิ่งที่ต้องระลึกไว้เสมอคือ สิทธิและหน้าที่เป็นของคู่กันเหมือนด้านทั้งสองด้านของเหรียญที่มีทั้งด้านหัวและด้านก้อย ไม่มีบุคคลใดมีสิทธิโดยไม่มีหน้าที่และไม่มีบุคคลใดมีหน้าที่โดยไม่มีสิทธิ

1. ผู้ป่วยทุกคนมีสิทธิพื้นฐานที่จะได้รับบริการด้านสุขภาพ ตามที่บัญญัติไว้ใน รัฐธรรมนูญ

คำอธิบาย ตามรัฐธรรมนูญแห่งราชอาณาจักรไทย พ.ศ. 2550 ซึ่งกำหนดให้บุคคลทุกคนมีสิทธิเท่าเทียมกันในการรับบริการสาธารณสุขที่ได้มาตรฐาน

2. ผู้ป่วยมีสิทธิที่จะได้รับบริการจากผู้ประกอบวิชาชีพด้านสุขภาพโดยไม่มีการเลือก ปฏิบัติ เนื่องจากความแตกต่างด้าน ฐานะ เชื้อชาติ สัญชาติ ศาสนา ลัทธิการเมือง เพศ อายุ และลักษณะ ของความเจ็บป่วย

คำอธิบาย ผู้ป่วยทุกคนมีสิทธิที่จะได้รับบริการสุขภาพในมาตรฐานที่ดีที่สุดตามฐานานุรูป โดยไม่มีการเลือก ปฏิบัติทั้งนี้ มิได้หมายรวมถึง สิทธิอื่น ๆ ที่อยู่นอกเหนือบทบัญญัติของกฎหมาย เช่น การไม่ต้องชำระค่ารักษาพยาบาล การพักในห้องพิเศษต่าง ๆ และบริการพิเศษอื่น ๆ เป็นต้น

3. ผู้ป่วยที่ขอรับบริการด้านสุขภาพมีสิทธิที่จะได้รับทราบข้อมูลอย่างเพียงพอและชัดเจน จากผู้ประกอบวิชาชีพด้านสุขภาพ เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถเลือกตัดสินใจในการยินยอม หรือไม่ยินยอม ให้ผู้ประกอบวิชาชีพด้านสุขภาพปฏิบัติต่อตน เว้นแต่เป็นการช่วยเหลือ รีบด่วนหรือจำเป็น

คำอธิบาย ผู้ประกอบวิชาชีพด้านสุขภาพมีหน้าที่ต้องอธิบายให้ผู้ป่วยทราบถึงอาการการดำเนินโรค วิธีการรักษา ความยินยอมของผู้ป่วยนั้นจึงจะมีผลตามกฎหมายยกเว้นเป็นการช่วยเหลือในกรณีเร่งด่วนฉุกเฉินตามสิทธิข้อ 4

4. ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะฉุกเฉินเสี่ยงอันตรายถึงชีวิตมีสิทธิที่จะได้รับความช่วยเหลือ รีบด่วน จากผู้ประกอบวิชาชีพด้านสุขภาพ โดยทันทีตามความจำเป็นแก่กรณีโดยไม่คำนึง ว่าผู้ป่วยจะร้องขอความช่วยเหลือหรือไม่

5. ผู้ป่วยมีสิทธิที่จะได้รับทราบชื่อ สกุล และประเภทของผู้ประกอบวิชาชีพด้านสุขภาพ ที่เป็น ผู้ให้บริการแก่ตน

คำอธิบาย ในสถานพยาบาลมีผู้ประกอบวิชาชีพด้านสุขภาพต่างๆ หลายสาขาปฏิบัติงานร่วมกันในการช่วยเหลือผู้ป่วยร่วมกับบุคลากร ผู้ช่วยต่างๆ หลายอาชีพ ซึ่งบ่อยครั้งก่อให้เกิดความไม่แน่ใจและความไม่เข้าใจ แก่ผู้ป่วยและประชาชนทั่วไป การกำหนดสิทธิข้อนี้ทำให้ผู้ป่วยกล้าที่จะสอบถามข้อมูลที่จะช่วยให้เกิดความเข้าใจและสามารถตัดสินใจเพื่อ คุ้มครองความปลอดภัยของตนเอง

โดยเฉพาะจากผู้ให้บริการซึ่งไม่มีคุณภาพเพียงพอ

6. ผู้ป่วยมีสิทธิที่จะขอความเห็นจากผู้ประกอบวิชาชีพด้านสุขภาพอื่น ที่มิได้เป็นผู้ให้บริการแก่ตน และมีสิทธิในการขอเปลี่ยนผู้ให้บริการและสถานบริการ

คำอธิบาย ปัจจุบันผู้ป่วยยังมีความเกรงใจและไม่ตระหนักถึงสิทธินี้ทำให้เกิดความไม่เข้าใจและความขัดแย้ง ขณะเดียวกันผู้ประกอบวิชาชีพด้านสุขภาพจำนวนมากก็ยังมีความรู้สึกไม่พอใจเมื่อผู้ป่วยขอความเห็นจากผู้ให้บริการสุขภาพผู้อื่น หรือไม่ให้ความร่วมมือในการที่ผู้ป่วยจะเปลี่ยนผู้ให้บริการหรือสถานบริการ การกำหนดสิทธิผู้ป่วยนี้จึงมีประโยชน์ที่จะลดความขัดแย้งและเป็นการรับรองสิทธิผู้ป่วยที่จะเลือกตัดสินใจด้วยตนเอง

7. ผู้ป่วยมีสิทธิที่จะได้รับการปกปิดข้อมูลเกี่ยวกับตนเอง จากผู้ประกอบวิชาชีพ ด้านสุขภาพโดยเคร่งครัด เว้นแต่จะได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยหรือการปฏิบัติหน้าที่ตามกฎหมาย

คำอธิบาย สิทธิส่วนบุคคลที่จะได้รับการปกปิดข้อมูลเกี่ยวกับการเจ็บป่วยนี้ถือเป็นสิทธิที่ได้รับการรับรองตามกฎหมายอาญามาตรา 323 พระราชบัญญัติข้อมูลข่าวสาร พ.ศ. 2540 ข้อบังคับแพทยสภา พ.ศ. 2526 ซึ่งถือว่าสังคมได้ให้ความสำคัญกับสิทธิผู้ป่วยในข้อนี้มาก เพราะถือว่าเป็นรากฐานที่ผู้ป่วยให้ความไว้วางใจต่อแพทย์

8. ผู้ป่วยมีสิทธิที่จะได้รับข้อมูลอย่างครบถ้วนในการตัดสินใจเข้าร่วม หรือถอนตัว จากการเป็นผู้ถูกทดลองในการทำวิจัยของผู้ประกอบวิชาชีพด้านสุขภาพ

9. ผู้ป่วยมีสิทธิที่จะได้รับทราบข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาพยาบาลเฉพาะของตน ที่ปรากฏในเวชระเบียน เมื่อร้องขอ ทั้งนี้ข้อมูลดังกล่าวต้องไม่เป็นการละเมิด สิทธิส่วนตัวของบุคคลอื่น

คำอธิบาย ข้อมูลที่ปรากฏในเวชระเบียนถือเป็นข้อมูลส่วนบุคคลซึ่งเจ้าของประวัติมีสิทธิที่จะได้รับ ทราบข้อมูลนั้นได้ ทั้งนี้รวมถึงกรณีผู้ป่วยยินยอมให้เปิดเผยข้อมูลของตนต่อบุคคลที่สาม เช่นในกรณี ที่มีการประกันชีวิต หรือสุขภาพ

10. บิดา มารดา หรือ ผู้แทนโดยชอบธรรม อาจใช้สิทธิแทน ผู้ป่วยที่เป็นเด็ก อายุยังไม่เกิน สิบแปดปีบริบูรณ์ ผู้บกพร่องทางกายหรือจิต ซึ่งไม่สามารถใช้สิทธิด้วยตนเอง

คำอธิบาย การให้ความยินยอมในการรักษาไม่ถือว่าเป็นการทำนิติกรรมตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์ มาตรา 149 ดังนั้นแม้ผู้เยาว์ซึ่งเป็นบุคคลที่ยังไม่บรรลุนิติภาวะก็อาจให้ความยินยอมในการรักษาได้ ไม่อยู่ในบังคับของประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์

Living Will

Living will เป็นการแสดงเจตนาของผู้ป่วยที่จะไม่ยอมรับการรักษาที่เป็นไปเพียงเพื่อการยืดชีวิตของตน ในต่างประเทศมีกฎหมายที่บัญญัติถึงเรื่องนี้ไว้ชัดเจน ในประเทศไทยมีการรับรองหลักการนี้ในพระราชบัญญัติสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. 2550 มาตรา 12 ซึ่งบัญญัติว่า "บุคคลมีสิทธิทำหนังสือแสดงเจตนาไม่ประสงค์จะรับบริการสาธารณสุขที่เป็นไปเพียงเพื่อยืดการตายในวาระสุดท้ายของชีวิตตน หรือเพื่อยุติการทรมานจากการเจ็บป่วยได้

การดำเนินการตามหนังสือแสดงเจตนาตามวรรคหนึ่งให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่กำหนดในกฎกระทรวง

เมื่อผู้ประกอบวิชาชีพด้านสาธารณสุขได้ปฏิบัติตามเจตนาของบุคคลตามวรรคหนึ่งแล้วมิให้ถือว่าการกระทำนั้นเป็นความผิดและให้พ้นจากความรับผิดทั้งปวง"

ดังนั้น ในประเทศไทยจึงรับรองหลักการเรื่อง living will หรือพินัยกรรมชีวิต โดยให้บุคคลมีสิทธิทำหนังสือแสดงเจตนาไม่ประสงค์จะรับบริการสาธารณสุขที่เป็นไปเพียงเพื่อยืดการตายในวาระสุดท้ายของชีวิตตนหรือเพื่อยุติการทรมานจากการเจ็บป่วยได้ เช่น ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (metastasis) แล้ว สามารถทำหนังสือแสดงเจตนาของตนได้ว่า ตนไม่ต้องการใช้เครื่องช่วยหายใจ ไม่ต้องการไปโรงพยาบาล สามารถทำได้ แต่ทั้งนี้ในเรื่องแนวทางปฏิบัติจะต้องรอ "กฎกระทรวง" ซึ่งถือเป็นกฎหมายลูกของพระราชบัญญัติฉบับนี้อยู่ ซึ่งรายละเอียดของกฎกระทรวงที่รอประกาศใช้นั้น ได้แสดงไว้ในภาคผนวก

ข้อสังเกตบางประการเกี่ยวกับ Living Will

1. Living will มีผู้พยายามเรียกว่าเป็นพินัยกรรมชีวิต แต่ก็ไม่ใช่พินัยกรรมตามที่ประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์ให้ความหมายไว้ เพราะพินัยกรรมจะมีผลก็ต่อเมื่อผู้แสดงเจตนาทำพินัยกรรมนั้นตายแล้ว ในขณะที่ living will ย่อมมีผลเมื่อผู้ทำพินัยกรรมชีวิตนั้นใกล้ถึงแก่ความตาย ไม่ได้มีผลเมื่อตายแล้ว ดังนั้นกฎเกณฑ์ในการทำพินัยกรรมตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์จึงไม่นำมาใช้กับการทำ living will ทั้งหมด ดังนั้นจึงควรเรียก living will ว่า "หนังสือแสดงเจตนาไม่ประสงค์จะรับ

บริการสาธารณสุขที่เป็นไปเพียงเพื่อยืดการตายในวาระสุดท้ายของชีวิตหรือเพื่อยุติการทรมานจากการเจ็บป่วย”

2. ผู้ที่ทำ living will ได้นั้น ต้องเป็นตัวผู้ป่วยเอง บุคคลอื่นที่ไม่ใช่ตัวผู้ป่วยไม่สามารถทำ living will แทนผู้ป่วยได้

3. การทำ living will ต้องทำเป็นหนังสือเท่านั้น ไม่สามารถทำด้วยวาจาได้เหมือนอย่างพินัยกรรมบางประเภทตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์

4. บุคคลที่ทำ living will จะต้องถึงแก่ความตายจากโรคที่ระบุไว้ในการทำ living will ที่ไม่สามารถรักษาได้ หรือหากรักษาก็จะเป็นการยืดชีวิตหรือทรมานผู้ป่วย หากเป็นโรคที่รักษาหายและการรักษาให้หายนั้นไม่เป็นการยืดชีวิตหรือทรมานผู้ป่วย แพทย์จะอ้าง living will ไม่ได้ อย่างไรก็ตามแพทย์จำต้องปฏิบัติให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

5. บุคลากรสาธารณสุขที่ได้ปฏิบัติตาม living will ย่อมหลุดพ้นจากความรับผิดทางแพ่งและความรับผิดทางอาญาทั้งปวง

พระราชบัญญัติสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. 2550

หลักกฎหมายที่สำคัญ

1. การเปิดเผยความลับของผู้ป่วย เป็นไปตามมาตรา 7 ซึ่งบัญญัติว่า “ข้อมูลด้านสุขภาพของบุคคล เป็นความลับส่วนบุคคล ผู้ใดจะนำไปเปิดเผยในประการที่น่าจะทำให้บุคคลนั้นเสียหายไม่ได้ เว้นแต่การเปิดเผยนั้นเป็นไปตามความประสงค์ของบุคคลนั้นโดยตรง หรือมีกฎหมายเฉพาะบัญญัติให้ต้องเปิดเผย แต่ไม่ว่าในกรณีใด ๆ ผู้ใดจะอาศัยอำนาจหรือสิทธิตามกฎหมายว่าด้วยข้อมูลข่าวสารของราชการ หรือกฎหมายอื่นเพื่อขอเอกสารเกี่ยวกับข้อมูลด้านสุขภาพของบุคคลที่ไม่ใช่ของตนไม่ได้”

2. หลักในการเปิดเผยข้อมูลการให้บริการทางสาธารณสุข และกรณีการเกิดความเสียหายอันเกิดจากผู้ป่วยซึ่งไม่ยอมแจ้งความจริง หรือผู้ป่วยแจ้งความอันเป็นเท็จแก่ผู้ให้บริการทางสาธารณสุข เป็นไปตามมาตรา 8 ซึ่งบัญญัติว่า “ในการบริการสาธารณสุข บุคลากรด้านสาธารณสุขต้องแจ้งข้อมูลด้านสุขภาพที่เกี่ยวข้องกับการให้บริการให้ผู้รับบริการทราบอย่างเพียงพอที่ผู้รับบริการจะใช้ประกอบการตัดสินใจในการรับหรือไม่รับบริการใด และในกรณีที่ผู้รับบริการปฏิเสธไม่รับบริการใด จะให้บริการนั้นมิได้

ในกรณีที่เกิดความเสียหายหรืออันตรายแก่ผู้รับบริการเพราะเหตุที่ผู้รับบริการปกปิดข้อเท็จจริงที่ตนรู้และควรบอกให้แจ้ง หรือแจ้งข้อความอันเป็นเท็จ ผู้ให้บริการไม่ต้องรับผิดชอบในความเสียหายหรืออันตรายนั้น เว้นแต่เป็นกรณีที่ผู้ให้บริการประมาทเลินเล่ออย่างร้ายแรง

ความในวรรคหนึ่งมิให้ใช้บังคับกับกรณีดังต่อไปนี้

(1) ผู้รับบริการอยู่ในภาวะที่เสี่ยงอันตรายถึงชีวิตและมีความจำเป็นต้องให้ความช่วยเหลือเป็นการรีบด่วน

(2) ผู้รับบริการไม่อยู่ในฐานะที่จะรับทราบข้อมูลได้ และไม่อาจแจ้งให้บุคคลซึ่งเป็น

ทายาทโดยธรรมตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์ ผู้ปกครอง ผู้ปกครองดูแล ผู้พิทักษ์ หรือผู้อนุบาลของผู้รับบริการ แล้วแต่กรณี รับทราบข้อมูลแทนในขณะนั้นได้”

3. กรณีที่ทำการวิจัยทางการแพทย์ เป็นไปตามมาตรา 9 ซึ่งบัญญัติว่า “ในกรณีที่ผู้ประกอบวิชาชีพด้านสาธารณสุขประสงค์จะใช้ผู้รับบริการเป็นส่วนหนึ่งของการทดลองในงานวิจัย ผู้ประกอบวิชาชีพด้านสาธารณสุขต้องแจ้งให้ผู้รับบริการทราบล่วงหน้าและต้องได้รับความยินยอมเป็นหนังสือจากผู้รับบริการก่อนจึงจะดำเนินการได้ ความยินยอมดังกล่าวผู้รับบริการจะเพิกถอนเสียเมื่อใดก็ได้”

4. ผลของการฝ่าฝืนมาตรา 7 และมาตรา 9 ย่อมเป็นความผิดทางอาญา แต่เป็นความผิดอาญาที่ยอมความได้ เป็นไปตามมาตรา 49 ซึ่งบัญญัติว่า “ผู้ใดฝ่าฝืนมาตรา 7 หรือมาตรา 9 ต้องระวางโทษจำคุกไม่เกินหกเดือน หรือปรับไม่เกินหนึ่งหมื่นบาท หรือทั้งจำทั้งปรับ

ความผิดตามมาตรานี้เป็นความผิดอันยอมความได้”

เกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะแกนสมองตายและการปลูกถ่ายอวัยวะ

ให้ศึกษาจากเกณฑ์ในการวินิจฉัยสมองตายซึ่งเป็นเกณฑ์ของแพทยสภาจากบันทึกการตรวจวินิจฉัยสมองตาย

ข้อพิจารณาเรื่องการวินิจฉัยภาวะสมองตาย (Brain Death) กับประเด็นทางกฎหมาย

1. การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยรายใดอยู่ในภาวะสมองตายหรือไม่ ต้องปฏิบัติตามข้อบังคับของแพทยสภาอย่างเคร่งครัด หากผู้ป่วยรายใดไม่อยู่ในภาวะสมองตาย หากมีการเอาอวัยวะอย่างใดของผู้ป่วยไป แพทย์ย่อมมีความผิด

ฐานทำร้ายร่างกายอันตรายสาหัสตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 297, 298 ความผิดฐานทำร้ายร่างกายเป็นเหตุให้ผู้อื่นถึงแก่ความตายตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 290 หรือความผิดฐานฆ่าคนตายโดยเจตนาตามมาตรา 288, 289 แล้วแต่กรณี

2. การแสดงเจตนาในการให้อวัยวะอาจทำได้ในรูปแบบของพินัยกรรม ซึ่งเป็นการแสดงเจตนาล่วงหน้าของเจ้าของอวัยวะนั้น เพราะเมื่อแพทย์วินิจฉัยได้ว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะสมองตาย (brain death) ถือว่าผู้ป่วยตายแล้ว พินัยกรรมย่อมเป็นผลไปตามเจตนาของผู้ป่วยตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์มาตรา 1646 ถ้าได้มีการแสดงเจตนาไว้โดยชัดแจ้ง ญาติและแพทย์ก็สามารถดำเนินการได้ตามเจตนาของผู้ป่วย

3. หากผู้ป่วยไม่ได้ทำพินัยกรรมไว้ และญาติไม่อนุญาตให้นำอวัยวะออกไป แพทย์ไม่สามารถนำอวัยวะออกไปได้มิฉะนั้นจะมีความผิดตามประมวลกฎหมายอาญาดังได้อธิบายไว้แล้วในข้อ 1 และอาจมีความผิดฐานลักทรัพย์ได้ หากญาติผู้ตายยังหวงกันศพนั้นไว้อยู่ เพราะญาติสามารถบริจาคอวัยวะหรือทำพินัยกรรมอุทิศศพให้เป็นประโยชน์แก่ผู้อื่นหรือวงการแพทย์ต่อไปได้ ถึงแม้ว่าจะไม่สามารถคิดมูลค่าออกมาเป็นตัวเงินได้ก็ตาม

4. แพทย์เจ้าของไข้สามารถขอบริจาคอวัยวะได้โดยขอกับทายาทของผู้ป่วยโดยเทียบเคียงกับหลักเรื่องทายาทโดยธรรม ตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์มาตรา 1629

5. หากมีกรณีขึ้นสู่ศาลว่าผู้ป่วยรายนั้นอยู่ในภาวะสมองตายหรือไม่ ถือว่าประกาศของแพทยสภาฉบับนี้ไม่ใช่กฎหมาย จึงไม่ใช่ข้อเท็จจริงที่ศาลรู้เอง ดังนั้นจึงต้องนำสืบด้วยระบบการสืบพยานหลักฐานในชั้นศาล

พระราชบัญญัติวิธีพิจารณาคดีผู้บริโภค พ.ศ. 2551

คดีผู้บริโภคเป็นคดีแพ่งอย่างหนึ่ง โดยหลักแล้วต้องเป็นไปตามการดำเนินคดีแพ่งสามัญซึ่งวางหลักไว้ในประมวลกฎหมายวิธีพิจารณาความแพ่ง ซึ่งการดำเนินคดีแพ่งแบบเดิมนั้นต้องอาศัยความรู้ ความเข้าใจ และเทคนิคในการดำเนินคดี ซึ่งบางครั้งไม่สามารถอำนวยความยุติธรรมให้แก่ผู้บริโภคซึ่งต้องเป็นผู้เสียเปรียบผู้ประกอบการในทางการค้าหรือการให้บริการ

มีปัญหาต่อไปว่าคดีการฟ้องร้องบุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขเป็นคดีผู้บริโภคหรือไม่ ซึ่งการวินิจฉัยว่าคดีใดเป็นผู้บริโภคหรือไม่ ต้องให้ประธานศาลอุทธรณ์เป็นผู้วินิจฉัย ซึ่ง*ในขณะนี้ได้มีการวินิจฉัยแล้วว่าคดีฟ้องร้องทางบุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขเป็นคดีผู้บริโภค* ดังคำวินิจฉัยที่ 8/2551, 29/2551

สาระสำคัญของพระราชบัญญัติวิธีพิจารณาคดีผู้บริโภค พ.ศ. 2551 ที่อายุรแพทย์ควรทราบ

1. ผู้ที่สามารถฟ้องบุคลากรทางการแพทย์ได้คือผู้ใช้บริการ ในขณะเดียวกันผู้ที่สามารถฟ้องผู้บริการได้คือบุคลากรทางการแพทย์และหน่วยงานของรัฐ เนื่องจากการให้บริการทางการแพทย์และการสาธารณสุขถือว่าเป็นการให้บริการอย่างหนึ่ง ซึ่งเป็นคดีผู้บริโภค

2. การดำเนินคดีผู้บริโภค จะมีบุคคลที่เข้ามาช่วยในการดำเนินคดีที่สำคัญคือ "เจ้าพนักงานคดี" ซึ่งคอยอำนวยความสะดวกในการดำเนินคดีผู้บริโภค และทำหน้าที่คล้ายทนายความ เพื่อช่วยให้การดำเนินคดีเป็นไปด้วยความรวดเร็ว แต่ทั้งนี้ในคดีผู้บริโภค คู่ความก็ยังสามารถตั้งทนายความเพื่อช่วยดำเนินคดีของฝ่ายตนได้

3. กรณีที่โรงพยาบาลฟ้องผู้รับบริการ จะเลือกฟ้องผู้รับบริการโดยใช้เขตอำนาจศาลที่มูลคดีเกิดไม่ได้ ต้องฟ้องผู้รับบริการต่อศาลที่ผู้รับบริการมีภูมิลำเนาเท่านั้น อันเป็นการอำนวยความสะดวกแก่ผู้รับบริการในการต่อสู้คดี ส่วนกรณีที่ผู้รับบริการฟ้องโรงพยาบาลซึ่งเป็นคดีผู้บริโภคนั้น ผู้รับบริการสามารถฟ้องต่อศาลที่มูลคดีเกิดหรือต่อศาลที่ผู้ให้บริการมีภูมิลำเนาซึ่งเป็นไปตามหลักทั่วไป

4. ผู้รับบริการสามารถฟ้องโรงพยาบาลได้ภายใน 3 ปีนับแต่วันที่ผู้รับบริการรู้ถึงเหตุและรู้ถึงผู้ต้องรับผิดในค่าสินไหมทดแทน หรืออย่างช้าที่สุดภายใน 10 ปี นับแต่ได้รู้ถึงความเสียหาย ซึ่งเห็นได้ว่ามีการขยายอายุความออกไปจาก 1 ปีเป็น 3 ปี ซึ่งเป็นการคุ้มครองสิทธิฝ่ายผู้รับบริการ และผลของการรักษาบางอย่างไม่ได้เกิดขึ้นขณะทำการรักษา แต่เกิดขึ้นภายหลังการรักษาแล้ว ผู้บริการก็มีสิทธินำคดีมาฟ้องเมื่อเริ่มมีผลแทรกซ้อนจากการรักษานั้นได้ภายใน 3 ปีนับแต่วันที่ผู้รับบริการรู้ถึงเหตุและรู้ถึงผู้ต้องรับผิดในค่าสินไหมทดแทน แต่ถ้าเป็นเรื่องที่ทางโรงพยาบาลฟ้องผู้รับบริการ หากเป็นเรื่องละเมิดก็อยู่ในอายุความ 1 ปีนับแต่วันที่โรงพยาบาลรู้ถึงเหตุและรู้ถึงตัวผู้รับบริการผู้ต้องรับผิดในค่าสินไหมทดแทน หรืออย่างช้าที่สุดภายใน 10 ปี นับแต่ได้มีการกระทำละเมิดนั้นเกิดขึ้นตามหลักทั่วไป

5. คดีผู้รับบริการฟ้องโรงพยาบาล โรงพยาบาลอาจ

ใช้วิธีการเจรจาต่อรองเพื่อตกลงกับผู้รับบริการในการชดใช้ค่าสินไหมทดแทน (compensation) จนล่วงเลยเวลา 3 ปี ระยะเวลาที่ใช้ในการเจรจานั้นไม่นับรวมเข้าไปในอายุความ โดยถือว่าอายุความนั้นสะดุดหยุดอยู่ในช่วงที่ได้ทำการเจรจาจนกว่าจะมีการบอกเลิกการเจรจา

6. หากผู้ที่ต้องได้รับความเสียหายเกิดความเสียหายก่อนมีการยื่นฟ้องคดี หากจะรอให้ศาลพิพากษาเพื่อนำผลของคำพิพากษามาบังคับคดีนั้น อาจต้องใช้เวลานาน ซึ่งทำให้ผู้ได้รับบริการเสียหาย กฎหมายจึงเปิดโอกาสให้ผู้รับบริการซึ่งเป็นผู้ได้รับความเสียหายยื่นคำร้องขอคุ้มครองชั่วคราวก่อนศาลพิพากษาได้ โดยไม่ต้องมีการฟ้องคดีก่อน เพื่อให้ความเสียหายของผู้รับบริการได้รับการบรรเทาไปก่อนในระดับหนึ่ง แต่ทั้งนี้ผู้รับบริการอาจต้องวางประกันหรือปฏิบัติตามเงื่อนไขใดๆที่ศาลกำหนดให้

7. ผู้รับบริการสามารถฟ้องโรงพยาบาล โดยสามารถฟ้องด้วยวาจาหรือหรือจะทำคำฟ้องเป็นหนังสือก็ได้ ไม่ว่าทุนทรัพย์ในคดีจะเป็นเท่าใดก็ตาม

8. แต่เมื่อการให้บริการทางการแพทย์ถือเป็นคดีผู้บริโภค โรงพยาบาลสามารถให้การแก่ผู้รับบริการ โดยสามารถให้การด้วยวาจาหรือหรือจะทำคำให้การเป็นหนังสือก็ได้ ไม่ว่าทุนทรัพย์ในคดีจะเป็นเท่าใดก็ตาม

9. ผู้รับบริการสามารถดำเนินคดีผู้บริโภคโดยความช่วยเหลือของเจ้าพนักงานคดี ซึ่งได้รับยกเว้นค่าธรรมเนียมทั้งหมด กล่าวคือไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการดำเนินคดี

10. กฎหมายบังคับศาลว่าต้องทำการไกล่เกลี่ยเสมอ หากศาลไม่ทำการไกล่เกลี่ย ถือเป็นการดำเนินกระบวนพิจารณาที่ไม่ชอบ

11. กฎหมายให้อำนาจศาลทำการไต่สวน ให้อำนาจศาลในการที่จะค้นหาความจริงโดยศาลเอง ศาลมีอำนาจซักถามพยานเอง มีอำนาจที่จะเรียกพยานมาสืบ แม้ว่าพยานที่ศาลเรียกมาสืบนั้น คู่ความจะไม่ได้ระบุไว้ในบัญชีระบุพยานก็ตาม

12. พระราชบัญญัติวิธีพิจารณาคดีผู้บริโภคได้นำหลักการเรื่องข้อสันนิษฐานตามความเป็นจริง (res ipsa loquitur) ไปบัญญัติไว้ โดยผลแห่งการนี้ เมื่อผู้รับบริการฟ้องโรงพยาบาลว่าผู้รับบริการได้รับความเสียหายจากการรักษา ฝ่ายโรงพยาบาลจึงมีภาระการพิสูจน์ว่าตนไม่ได้จงใจหรือประมาทเลินเล่อในการรักษานั้น หรือตนได้ใช้ความระมัดระวังในการรักษาเป็นอย่างดีแล้ว เพราะถือว่าเป็นข้อเท็จจริงที่อยู่ในความรู้เห็นของผู้ให้บริการซึ่งเป็นผู้ประกอบการ

13. เมื่อผู้รับบริการฟ้องโรงพยาบาล หากศาลไต่สวนจากพยานหลักฐานแล้วเห็นว่า โรงพยาบาลผิดจริง ศาลก็จะกำหนดค่าสินไหมทดแทนที่ทางโรงพยาบาลต้องรับผิด พร้อมกันนี้หากศาลเห็นว่าโรงพยาบาลมีเจตนาเอาเปรียบผู้รับบริการโดยไม่เป็นธรรม หรือกระทำการรักษาด้วยความประมาทเลินเล่ออย่างร้ายแรง ศาลอาจกำหนดค่าเสียหายเชิงลงโทษ (punitive damages) เพื่อเป็นมาตรการในการควบคุมการรักษาพยาบาล แม้ว่าผู้รับบริการไม่ได้ขอมาในคำขอท้ายฟ้อง ศาลก็มีอำนาจกำหนดค่าเสียหายเชิงลงโทษได้ เนื่องจากพระราชบัญญัติวิธีพิจารณาคดีผู้บริโภคให้อำนาจไว้ ให้ศาลมีอำนาจกำหนดได้ไม่เกิน 2 เท่าของค่าเสียหายที่แท้จริงที่ศาลกำหนด แต่ถ้าค่าเสียหายที่แท้จริงที่ศาลกำหนดมีจำนวนเงินไม่เกิน 50,000 บาท ให้ศาลมีอำนาจกำหนดค่าเสียหายเพื่อการลงโทษได้ไม่เกิน 5 เท่าของค่าเสียหายที่แท้จริงที่ศาลกำหนด

14. เมื่อการให้บริการทางการแพทย์ถือเป็นคดีผู้บริโภค ผลของการรักษาบางอย่างอาจต้องใช้เวลานานถึงจะแสดงภาวะแทรกซ้อน เช่น ผลข้างเคียงจากการให้ยา (side effect) ในกรณีนี้หากศาลมีคำพิพากษาไปก่อน ต่อมาผู้รับบริการได้รับความเสียหายจากภาวะแทรกซ้อนจากการรักษานั้น หากต้องให้ผู้รับบริการดำเนินการฟ้องคดีใหม่ในประเด็นเรื่องเดิม แม้เป็นความเสียหายต่อเนื่อง ทำให้ผู้รับบริการได้รับความเสียหายเกินสมควร พระราชบัญญัติวิธีพิจารณาคดีผู้บริโภคจึงให้อำนาจศาลในการแก้ไขคำพิพากษาในประเด็นเรื่องค่าเสียหาย ศาลอาจกล่าวในคำพิพากษาหรือคำสั่งว่ายังสงวนไว้ซึ่งสิทธิที่จะแก้ไขคำพิพากษาหรือคำสั่งนั้นอีกภายในระยะเวลาที่ศาลกำหนด ทั้งนี้ ต้องไม่เกินสิบปีนับแต่วันที่ศาลมีคำพิพากษาหรือคำสั่ง

15. พระราชบัญญัติวิธีพิจารณาคดีผู้บริโภค ได้กำหนดวิธีการบางประการเพื่อเป็นการเยียวยาผู้เสียหาย ซึ่งมาตรการนี้ใช้กับยาอันตราย ยาเสื่อมสภาพ หรืออุปกรณ์การแพทย์ที่ไม่ปลอดภัยหากผู้ให้บริการไม่ยอมปฏิบัติตามคำพิพากษา แม้ไม่ได้เป็นคู่ความในคดีนั้น ก็ต้องถูกบังคับตามคำพิพากษา โดยถือว่าผู้ใช้บริการอยู่ในฐานะเจ้าหนี้ตามคำพิพากษา

16. พระราชบัญญัติวิธีพิจารณาคดีผู้บริโภค ได้กำหนดให้คำพิพากษาผูกพันต่อบุคคลภายนอกในบางกรณี โดยเฉพาะเมื่อโรงพยาบาลนั้นดำเนินงานในรูปของบริษัท

ซึ่งบริษัทถือเป็นนิติบุคคลตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์ โดยมีผู้แทนนิติบุคคลคือกรรมการบริษัท และบริษัทย่อมมีการระดมทุนโดยแยกเป็นหน่วยย่อยคือหุ้น ซึ่งต้องมีผู้ถือหุ้นตามจำนวนทุนของบริษัทนั้น หากผู้รับบริการฟ้องโรงพยาบาล เมื่อศาลพิพากษาให้โรงพยาบาลต้องรับผิด คำพิพากษาย่อมผูกพันไปถึงกรรมการบริษัท และผู้ถือหุ้นนั้นด้วยที่ได้ตกลงยินยอมในการดำเนินกิจการของโรงพยาบาล หากปรากฏว่าเมื่อพิพากษาให้โรงพยาบาลรับผิด แล้วมีการขนถ่ายทรัพย์สินออกไปจากนิติบุคคลนั้นโดยกรรมการบริษัทหรือผู้ถือหุ้น

17. พระราชบัญญัติวิธีพิจารณาคดีผู้บริโภคจึงได้กำหนดวิธีการบังคับคดีไว้เป็นการเฉพาะ เพื่อให้เกิดความรวดเร็วในการเยียวยาความเสียหายของผู้เสียหาย หากผู้เสียหายซึ่งเป็นเจ้าหนี้ตามคำพิพากษาเห็นว่า หากรอให้ศาลออกคำบังคับ ตนอาจได้รับการเยียวยาความเสียหายที่ไม่ทันการ เจ้าหนี้ตามคำพิพากษาอาจยื่นคำขอต่อศาลขอออกหมายบังคับคดีไปเลยโดยไม่ต้องขอให้ศาลออกคำบังคับก็ได้

18. การอุทธรณ์ผู้อุทธรณ์ต้องอุทธรณ์ไปยังศาลอุทธรณ์แผนกคดีผู้บริโภคหรือศาลอุทธรณ์ภาคแผนกคดีผู้บริโภคแต่ในคดีที่มีทุนทรัพย์ที่พิพาทในชั้นอุทธรณ์ไม่เกิน 50,000 บาท ซึ่งต้องห้ามอุทธรณ์ในปัญหาข้อเท็จจริง หากผู้อุทธรณ์ต้องการอุทธรณ์ ต้องขออนุญาตอุทธรณ์ต่อศาลอุทธรณ์

ภาคผนวก

ร่าง กฎกระทรวงกำหนดหลักเกณฑ์และวิธีการดำเนินการตามหนังสือแสดงเจตนาไม่ประสงค์จะรับบริการสาธารณสุขที่เป็นไปเพียงเพื่อยืดการตายในวาระสุดท้ายของชีวิตหรือเพื่อยุติการทรมานจากการเจ็บป่วย พ.ศ.....

ข้อ 1 ในกฎกระทรวงนี้

"หนังสือแสดงการเจตนา" หมายความว่า หนังสือแสดงเจตนาล่วงหน้าของบุคคลผู้ทำหนังสือแสดงเจตนาที่ไม่ประสงค์จะรับบริการสาธารณสุขที่เป็นไปเพียงเพื่อยืดการตายในวาระสุดท้ายของชีวิตหรือเพื่อยุติการทรมานจากการเจ็บป่วย โดยให้มีผลเมื่อผู้ทำหนังสืออยู่ในภาวะที่ไม่อาจจะแสดงเจตนาด้วยตนเองได้ด้วยวิธีสื่อสารตามปกติ

"บริการสาธารณสุขที่เป็นไปเพียงเพื่อยืดการตายในวาระสุดท้ายของชีวิต หรือเพื่อยุติการทรมานจากการเจ็บป่วย" หมายความว่า วิธีการทางการแพทย์หรือวิธีการอื่นใดที่ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมตัดสินใจนำมาใช้กับผู้ทำหนังสือแสดงเจตนา เพื่อวัตถุประสงค์ในการยืดการตายออกไป โดยไม่ทำให้ผู้ทำเจตนาพ้นไปจากความตายหรือพ้นจากการทรมานโดยสิ้นเชิงได้โดยรวมถึงการช่วยหายใจ การให้ยาเพิ่มหรือลดความดันโลหิตและชีพจรชั่วคราว การถ่ายเลือด การล้างไต และวิธีการอื่นในทำนองเดียวกัน แต่ไม่รวมถึงการให้ยาหรือวิธีการใดที่จะระงับความเจ็บปวดเฉพาะคราว

"วาระสุดท้ายของชีวิต" หมายความว่า ภาวะของผู้ทำหนังสือแสดงเจตนาอันเกิดจากการบาดเจ็บหรือโรค ที่ไม่อาจจะรักษาให้หายได้ และจากการพยากรณ์โรคตามมาตรฐานทั่วไปทางวิชาชีพ เห็นว่า ภาวะนั้นจะนำไปสู่การตายอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ในระยะเวลาที่ไม่นาน และให้รวมถึงภาวะที่ผู้ป่วยอยู่ในสภาพผักถาวรด้วย

"สภาพผักถาวร" หมายความว่า ภาวะของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยตามมาตรฐานทางวิชาการแพทย์ว่า มีการสูญเสียหน้าที่อย่างถาวรของเปลือกสมองใหญ่ ที่ทำให้ขาดความสามารถในการรับรู้และการติดต่อสื่อสารอย่างยาวนานและถาวร โดยปราศจากพฤติกรรมการตอบสนองใดๆ ที่แสดงถึงการรับรู้ จะมีก็เพียงปฏิกิริยาสนองตอบอัตโนมัติเท่านั้น

ข้อ 2 หลักเกณฑ์วิธีการทำหนังสือแสดงเจตนา

2.1 รายการในหนังสือแสดงเจตนา

- รายการที่แสดงข้อมูลของผู้ทำหนังสือแสดงเจตนา (เช่นชื่อ สกุล อายุ หมายเลขบัตรประจำตัวประชาชน ที่อยู่ เบอร์โทรศัพท์ที่ติดต่อได้
- วันเดือนปีที่ทำหนังสือแสดงเจตนา
- ชื่อพยานและคุณสมบัติของพยานที่รับรองสติสัมปชัญญะของผู้ทำหนังสือแสดงเจตนา (ถ้ามีใบรับรองแพทย์ก็ให้แนบไว้กับหนังสือแสดงเจตนาด้วย)
- ระบุประเภทบริการสาธารณสุขที่ไม่ต้องการจะได้รับ และกรณีที่ผู้ประกอบวิชาชีพให้บริการไปก่อนหน้าแล้วก็ให้ระบุข้อความว่าให้ระงับบริการนั้นได้
- กรณีที่ผู้ทำหนังสือแสดงเจตนามิได้เขียนหนังสือแสดงเจตนาด้วยตนเองให้ระบุชื่อผู้เขียนหรือผู้พิมพ์นั้นด้วย
- ลายมือชื่อหรือลายพิมพ์นิ้วมือของผู้ทำหนังสือแสดงเจตนา ลายมือชื่อของพยาน และผู้เขียน หรือผู้พิมพ์

2.2 หนังสือแสดงเจตนาอาจจะระบุชื่อบุคคลใกล้ชิด ที่ผู้ทำหนังสือแสดงเจตนาให้ความไว้วางใจ ซึ่งต้องเป็นผู้มีความสามารถสมบูรณ์ตามกฎหมายก็ได้ เพื่อทำหน้าที่ตัดสินใจตามความประสงค์ที่แท้จริงของผู้ทำหนังสือแสดง

เจตนา รวมทั้งกรณีที่หนังสือแสดงเจตนาระบุให้บุคคลดังกล่าวเป็นผู้ตัดสินใจปฏิเสธการรักษาใดๆ แทนตนก็ได้ บุคคลผู้ถูกระบุชื่อดังกล่าวต้องแสดงการยอมรับ โดยต้องลงลายมือชื่อไว้ในหนังสือแสดงเจตนานั้นด้วย

2.3 ผู้ทำหนังสือแสดงเจตนาอาจเปลี่ยนแปลงหนังสือแสดงเจตนาได้ตลอดเวลา ในกรณีที่มีหนังสือแสดงเจตนาหลายฉบับ ให้ถือฉบับที่ทำครั้งสุดท้ายมีผลใช้บังคับ

2.4 หนังสือแสดงเจตนาอาจระบุรายละเอียดอื่นๆ เช่น ความประสงค์ในการเสียชีวิตที่บ้าน ความปรารถนาของผู้ทำหนังสือแสดงเจตนาที่จะได้รับการเยียวยาทางจิตใจ ซึ่งหมายความรวมถึงการสวดมนต์ การปฏิบัติตามความเชื่อทางศาสนาวัฒนธรรมของผู้ทำหนังสือแสดงเจตนา ทั้งนี้ สถานพยาบาลควรให้ความร่วมมือตามความเหมาะสม

ข้อ 3 หลักเกณฑ์ วิธีการดำเนินการตามหนังสือแสดงเจตนา

3.1 ผู้เก็บรักษาหนังสือแสดงเจตนาของผู้ใดไว้ เมื่อผู้แสดงเจตนาเข้ารับการรักษาตัวในสถานพยาบาลใด ให้แสดงหนังสือแสดงเจตนาของผู้ป่วย หรือข้อมูลหลักฐานที่เกี่ยวข้องต่อเจ้าหน้าที่ซึ่งเป็นผู้ประกอบวิชาชีพด้านสาธารณาสุขของสถานพยาบาลแห่งนั้นโดยไม่ชักช้า และให้ผู้ประกอบวิชาชีพด้านสาธารณสุขนำหนังสือแสดงเจตนาของผู้ป่วยเก็บเข้าแฟ้มเวชระเบียนของผู้ป่วย พร้อมทั้งรายงานให้ผู้บริหารสถานพยาบาลนั้นทราบ

กรณีที่ผู้ป่วยยังไม่ถึงวาระสุดท้ายของชีวิตและไม่ได้ปฏิบัติตามหนังสือแสดงเจตนา เมื่อผู้ป่วยออกจากสถานพยาบาล ให้ส่งคืนหนังสือแสดงเจตนานั้นแก่ผู้ป่วย

3.2 ในกรณีที่ผู้ป่วยยังมีสติสัมปชัญญะที่ดีพอที่จะสื่อสารกับผู้อื่นตามปกติ ให้ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมผู้รับผิดชอบรักษาผู้ป่วย ทำความเข้าใจ โดยอธิบายภาวะและความเป็นไปของโรคของผู้ป่วยให้ผู้ป่วยทราบ พร้อมทั้งขอคำยืนยันปฏิเสธบริการสาธารณสุขตามหนังสือแสดงเจตนาดังกล่าว รวมทั้งอธิบายถึงวิธีปฏิบัติตามหนังสือแสดงเจตนาให้เข้าใจชัดแจ้ง

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่อยู่ในภาวะที่จะรับรู้ สื่อสารกับผู้อื่นได้ตามปกติ ให้ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมผู้รับผิดชอบการรักษาผู้ป่วยดำเนินการตามหนังสือแสดงเจตนา

3.3 ในกรณีที่ผู้ป่วยยังมีสติสัมปชัญญะดีพอที่จะสื่อสารกับผู้อื่นได้ตามปกติ และผู้ป่วยมีความประสงค์จะทำหนังสือแสดงเจตนาที่สถานพยาบาล ก็ให้ผู้ประกอบวิชาชีพด้านสาธารณสุขและเจ้าหน้าที่ของสถานพยาบาลที่เกี่ยวข้องให้ความสะดวกตามสมควร ดังนี้

ก. อำนวยความสะดวกในการจัดทำหนังสือแสดงเจตนาของผู้ป่วย โดยอาจจัดเตรียมแบบฟอร์มหนังสือแสดงเจตนาที่สถานพยาบาลจัดทำขึ้น

ข. ให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยในการทำหนังสือแสดงเจตนาตามข้อ 2

3.4 กรณีที่มีปัญหาดำเนินการตามหนังสือแสดงเจตนา หรือการตีความตามหนังสือแสดงเจตนา ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมผู้รับผิดชอบการรักษาผู้ป่วยควรหารือกับบุคคลใกล้ชิดตามข้อ 2.2 หรือญาติผู้ป่วยเพื่อกำหนดแนวทางการดูแลรักษาต่อไป โดยควรทำการรักษาเพื่อประโยชน์สูงสุดของผู้ป่วย และคำนึงถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

3.5 ในกรณีที่ผู้ทำหนังสือแสดงเจตนาอยู่ระหว่างตั้งครรภ์ ให้หนังสือแสดงเจตนามีผลก็ต่อเมื่อผู้นั้นพ้นจากสภาพการตั้งครรภ์

ข้อ 4 สถานพยาบาลอาจกำหนดแนวปฏิบัติหรือระเบียบภายใน เพื่อให้ผู้ประกอบวิชาชีพด้านสาธารณสุขและเจ้าหน้าที่ของสถานพยาบาล สามารถปฏิบัติงานได้สะดวกตามกฎกระทรวงนี้

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. วิทยา ศรีดามา, บรรณาธิการ. ความรู้บูรณาการสำหรับแพทย์. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์; 2552.
2. เอกรินทร์ ภูมิพิเชฐ. กฎหมายการแพทย์ที่ควรทราบในการดูแลผู้ป่วยหนัก. ใน: เอกรินทร์ ภูมิพิเชฐ, ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล, บรรณาธิการ. Critical care: the model of holistic approach 2008-2009. กรุงเทพฯ: บ.บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด; 2551: 594-655.
3. เอกรินทร์ ภูมิพิเชฐ. ปัญหากฎหมายใหม่ทางการแพทย์. ใน : เอกรินทร์ ภูมิพิเชฐ, ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล, บรรณาธิการ. Critical care: towards optimal. กรุงเทพฯ: บ.บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด; 2552: 841-70.
4. ฉันทนา หมอกเจริญพงศ์. Living will. ใน: เอกรินทร์ ภูมิพิเชฐ, ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล, บรรณาธิการ. Critical care: towards optimal. กรุงเทพฯ: บ.บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด; 2552; 815-26.
5. ไพศาล ลิ้มสถิต, อภิราชย์ ขันธ์เสน, บรรณาธิการ. ก่อนวันผลัดใบ: หนังสือแสดงเจตนา การจากไปในวาระสุดท้าย, พิมพ์ครั้งที่ 2 (สำนักงานคณะกรรมการสุขภาพแห่งชาติ, 2552).

4 Concept of Palliative Care

รุ่งนิรันดร์ ประดิษฐสุวรรณ

คำจำกัดความ

คำจำกัดความของ palliative care ที่ให้ไว้โดยองค์การอนามัยโลก ค.ศ. 2002 เป็นดังนี้

"Palliative care is an approach that improves the quality of life of patients and their families facing the problems associated with life-threatening illness, through the prevention and relief of suffering by means of early identification and impeccable assessment and treatment of pain and other problems, physical, psychosocial and spiritual."

จากคำจำกัดความดังกล่าว จะเห็นว่าผู้ป่วยที่ต้องการ palliative care คือ ผู้ที่ป่วยด้วยโรคที่คุกคามต่อชีวิต (life-threatening illness) ไม่ว่าจะเป็นโรคเรื้อรังหรือโรคเฉียบพลัน ตัวอย่างเช่น

- โรคมะเร็งระยะลุกลาม (advanced cancer)
- ภาวะอวัยวะล้มเหลวระยะสุดท้าย (end stage organ failure) เช่น intractable heart failure, renal failure, liver failure, respiratory failure
- โรคความเสื่อมของสมองและระบบประสาทระยะท้าย (late stage neurodegenerative disease) เช่น motor neuron disease, Parkinson's disease, dementia
- ผู้ป่วยที่เจ็บป่วยเฉียบพลันแต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาและใกล้เสียชีวิต (dying from acute illnesses and no longer responding to active treatment)

จุดประสงค์

จุดประสงค์สำคัญของ palliative care คือ

1. ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัวดีขึ้น (improve quality of life)
2. บรรเทาและป้องกันความทุกข์ทรมาน (relief and prevent suffering) ของผู้ป่วยและครอบครัว

ลักษณะจำเพาะของ Palliative Care

ลักษณะเด่นของ palliative care ได้แก่

1. ดูแลผู้ป่วยและครอบครัวในลักษณะองค์รวม (holistic care) ได้แก่ กาย (physical) จิตใจ (psychological) สังคม (social) และจิตวิญญาณ (spiritual)
2. ดูแลแบบทีมสหสาขาวิชาชีพ (interdisciplinary care)
3. เยียวยา บรรเทาอาการทุกข์ทรมานทางกาย (symptom control)
4. ดูแลแบบประคับประคองทั้งกายและใจ (supportive care)
5. ดูแลอย่างต่อเนื่อง (continuity care)

แพทย์ พยาบาล ควรให้การดูแลผู้ป่วยแบบ palliative care ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นโรคที่คุกคามต่อชีวิต ควบคู่ไปกับการรักษาจำเพาะ (specific treatment) มิใช่รอจนผู้ป่วยอยู่ในระยะสุดท้าย (end-of-life) หรือกำลังจะตาย (dying)

ปัญหาสำคัญประการหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วย (โดยเฉพาะผู้ป่วยด้วยโรคที่คุกคามต่อชีวิตเรื้อรัง) ได้รับการดูแลแบบ palliative care ช้าเกินไป คือ ความไม่มั่นใจในการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย หรือไม่แน่ใจว่าผู้ป่วยอยู่ในระยะใดของโรค ดังนั้นข้อคิดสำหรับแพทย์ที่สำคัญ คือ *หากท่านเห็นว่าผู้ป่วยรายใดมีโอกาสที่จะเสียชีวิตภายใน 1 ปี ข้างหน้า ผู้ป่วยรายนั้นสมควรได้รับการดูแลแบบ palliative care*

องค์ประกอบของ Palliative Care

Palliative care มิได้แปลว่าไม่ต้องทำอะไรให้ผู้ป่วยอีกต่อไป (do nothing) ในทางตรงกันข้ามมีขั้นตอนต่างๆ ที่แพทย์และทีมจะต้องทำมากยิ่งขึ้น ได้แก่

1. การสื่อสาร/ทำความเข้าใจ (communication) ได้แก่ การประเมินผู้ป่วยแบบองค์รวม (whole patient assessment) การทำความเข้าใจต่อความทุกข์ ความกังวลของผู้ป่วยและครอบครัว การแจ้งการวินิจฉัยโรค การพยากรณ์โรค แนวทางการรักษาที่มีอยู่ รวมไปถึงการวางแผนล่วงหน้าเกี่ยวกับการรักษาในวาระสุดท้ายของชีวิต (advance care planning) เพื่อให้ผู้ป่วย/ครอบครัวตัดสินใจ

2. การจัดการกับโรค (disease management)

ได้แก่ การป้องกันภาวะแทรกซ้อน (complications) ของโรค การรักษาภาวะแทรกซ้อนหรือภาวะฉุกเฉินที่รักษาได้ (reversible conditions) รวมทั้งการรักษาบางอย่าง เช่น การผ่าตัด การฉายแสง การให้ยาเคมีบำบัด เพื่อมุ่งหวังให้โรคบรรเทา มิใช่เพื่อให้โรคหาย

3. **การดูแลอาการทางกาย (symptom control)** ด้วยวิธีการต่างๆ ทั้งที่ใช้ยาและไม่ใช้ยา อาการต่างๆ ที่พบบ่อย ได้แก่อาการปวด หอบเหนื่อย คลื่นไส้อาเจียน สับสน ฯลฯ

4. **การดูแลจิตใจ-สังคม-จิตวิญญาณ (psycho-social-spiritual care)** ได้แก่ความเข้าใจความทุกข์ของผู้ป่วยและครอบครัว การประคับประคองจิตใจ รวมทั้งความเข้าใจและช่วยเหลือทางด้านจิตวิญญาณแก่ผู้ป่วย ได้แก่ ค่านิยม สิ่งที่ศรัทธายึดมั่น สิ่งที่เป็นความหวัง การได้สะสางสิ่งที่ค้างคาใจ และการอโหสิ เป็นต้น

จากที่กล่าวมาทั้งหมดจึงเห็นได้ว่า palliative care เป็นตัวอย่างที่เป็นรูปธรรมของ *"การดูแลผู้ป่วยด้วยหัวใจของความเป็นมนุษย์"* อย่างแท้จริง

คุณสมบัติของแพทย์ที่ต้องการดูแลผู้ป่วย แบบ Palliative Care

ความจริงข้อหนึ่งที่พึงระลึกไว้เสมอ คือ ผู้ป่วยแต่ละคนและแต่ครอบครัวมีความเชื่อ ความรู้สึกนึกคิดต่อความเจ็บป่วย รวมทั้งความคาดหวังต่อการดูแลรักษาที่แตกต่างกัน ดังนั้น ศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิงสุมาลี นิมมานนิตย์ ผู้บุกเบิก palliative care ในศิริราช จึงแนะนำว่าทักษะและความรู้ความสามารถที่ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วยควรฝึกฝนให้มี ได้แก่

1. ความรู้ความสามารถเกี่ยวกับโรคและวิธีการรักษา
2. พูดเป็น ฟังเป็น อ่านใจเป็น
3. "เอาใจเขามาใส่ใจเรา"
4. ให้ความสนใจและเอาใจใส่
5. "รู้เขารู้เรา" และ ไวต่อความรู้สึกของผู้ป่วยและครอบครัว

ดังนั้น การดูแลผู้ป่วยแบบ palliative care จึงไม่มีสูตรสำเร็จ หลักการที่สำคัญ คือ "ปฏิบัติการด้วยเจตนาดีที่สุดบนฐานแห่งปัญญาที่รู้ถ่องแท้ที่สุด"

5 Clinical Epidemiology

วันรัชดา คัชมาตย์

สิ่งที่ควรรู้

1. การประเมินคุณภาพของงานวิจัย (Critical appraisal)

ลักษณะของงานวิจัยที่ดีประกอบด้วยการศึกษาที่

1. ใช้รูปแบบการวิจัย (study design) ที่เหมาะสม
2. เลือกลักษณะและขนาดประชากรศึกษาได้อย่างเหมาะสม
3. เลือกใช้ตัววัดผล (outcome measure) ที่เหมาะสม
4. มีระยะเวลาติดตามผลที่ยาวนานพอ
5. มีขั้นตอนและระเบียบวิจัยที่รัดกุมเพื่อลดอคติ (bias) หรือความคลาดเคลื่อน (error)
6. ใช้การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติที่เหมาะสม

2. การแปลผลและประยุกต์ใช้ผลวิจัย

การศึกษาประสิทธิผล (Efficacy) ของการรักษา

รูปแบบการศึกษา

รูปแบบของการศึกษาที่เหมาะสมในการศึกษาประสิทธิผลของการรักษาคือ การศึกษาชนิด randomized controlled trial หมายถึงการศึกษาที่ผู้วิจัยให้การรักษาแก่ประชากรศึกษาด้วยยาจริง (active drug) หรือยาควบคุม (control) ซึ่งอาจเป็นยาหลอก (placebo) หรือยาจริง (active drug) อีกชนิดหนึ่ง โดยการรักษานั้นเป็นไปโดยสุ่ม (randomized) นอกจากนี้ผู้วิจัย (investigator) ประชากรศึกษาและผู้ทำการประเมินผลการรักษา (outcome assessor) ไม่ทราบว่าประชากรศึกษารายใดได้รับการรักษาแบบใด (blinding) วิธีการทำการวิจัยดังกล่าวจะช่วยลดอคติ (bias) ให้น้อยลง ทำให้ผลการศึกษามีความคลาดเคลื่อนน้อยที่สุดหรือใกล้ความเป็นจริงมากที่สุด

การประเมินคุณภาพของการศึกษา

ประเมินตาม**ตารางที่ 5.1**

การวิเคราะห์ข้อมูลและการแปลผล

การนำเสนอผลงานวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิผลของการรักษานั้นเป็นการเปรียบเทียบว่าความแตกต่างของผลการรักษาในกลุ่มที่ได้ยาจริงกับยาหลอกนั้นเกิดขึ้นโดยบังเอิญ (by chance) หรือเป็นความแตกต่างที่เกิดขึ้นจริง (true significance) ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (statistical significance) มักจะรายงานเป็นค่า "ความน่าจะเป็น" หรือ "probability (*p*)" ของโอกาสที่ผลการรักษานี้แตกต่างกันโดยบังเอิญ โดยทั่วไปงานวิจัยมัก

ตารางที่ 5.1 การประเมินคุณภาพของการศึกษาแบบ randomized controlled trial

Domain	Item
Randomization	• Was the method of randomization adequate?
Concealment	• Was the treatment allocation concealed?
Blinding	• Was the patient blinded to the intervention? • Was the care provider blinded to the intervention? • Was the outcome assessors blinded to the intervention?
Withdrawal & dropout	• Was the compliance acceptable in all groups? • Was the dropout rate described and acceptable? • Did the study include an intention-to-treat analysis?
Others	• Were the groups similar at the baseline regarding the most important prognostic factors? • Were co-interventions avoided or similar? • Was the timing of the outcome assessment in both groups comparable?

จะระบุค่า $p < 0.05$ ให้เป็นค่าที่ถือว่าความแตกต่างที่เกิดขึ้นนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือโอกาสที่ผลการรักษาทั้งสองแตกต่างกันโดยบังเอิญมีน้อยกว่าร้อยละ 5 ซึ่งเป็นที่ยอมรับกันว่าเป็นขนาดที่น้อยมาก ความแตกต่างที่เกิดขึ้นนี้จึงน่าจะเป็นความจริงและไม่น่าจะเกิดขึ้นโดยบังเอิญ อย่างไรก็ดีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิตินี้มิได้หมายความว่าความแตกต่างนี้มีนัยสำคัญทางคลินิก (clinical significance) ซึ่งหมายความว่าความแตกต่างนี้เป็นความแตกต่างที่เห็นผลลัพธ์ได้ชัดเจนและนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงการดูแลรักษาผู้ป่วย ผู้ประเมินต้องประเมินต่อไปว่าความแตกต่างนี้มีนัยสำคัญทางคลินิกหรือไม่ โดยอาศัยร้อยละของความแตกต่างที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา โดยทั่วไปค่าความแตกต่างที่มีค่ามากกว่าร้อยละ 20-25 เป็นค่าที่ยอมรับกันว่ามีนัยสำคัญทางคลินิก

ในกรณีที่ค่า $p \geq 0.05$ แสดงว่าโอกาสที่ผลการรักษานี้แตกต่างกันโดยบังเอิญมีค่าเท่ากับหรือมากกว่าร้อยละ 5 จึงถือว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ดีผู้ประเมินยังไม่ควรด่วนสรุปว่าการรักษาทั้งสองไม่มีความแตกต่างกัน เนื่องจากผลการศึกษาดังกล่าวอาจจะเกิดจากความคลาดเคลื่อนหลายประการ สิ่งที่เกิดขึ้นบ่อยและต้องตรวจสอบทุกครั้งคือ ขนาดของประชากรศึกษา (sample size) โดยถ้าประชากรศึกษามีจำนวนน้อยเกินไปอาจทำให้การศึกษานั้นไม่สามารถแสดงให้เห็นความแตกต่างได้อย่างชัดเจน

นอกจากการประเมินความแตกต่างของผลการรักษาแล้ว การเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษา 2 ชนิดยังสามารถแสดงเป็น "ปริมาณความแตกต่าง" หรือ "effect size" ได้หลายรูปแบบ ดัง**ตารางที่ 5.2**

การศึกษาปัจจัยเสี่ยง สาเหตุ และพยากรณ์โรค (Risk Factor, Cause and Prognosis)

รูปแบบการศึกษา

รูปแบบของการศึกษาที่เหมาะสมสำหรับการศึกษาหาปัจจัยเสี่ยง (risk factor) สาเหตุของโรค (cause) หรือพยากรณ์โรค (prognosis) คือ การศึกษาชนิด prospective cohort study การศึกษาชนิดนี้ผู้วิจัยมิได้ให้การรักษาหรือปัจจัยใดๆ แก่ประชากรศึกษา แต่ผู้วิจัยเฝ้าสังเกตประชากรศึกษา 2 กลุ่มทั้งที่มีและไม่มีปัจจัยเสี่ยงไปพร้อมๆกันในช่วงระยะเวลาหนึ่ง เพื่อดูจำนวนประชากรที่เกิดโรคหรือมีผลลัพธ์ (outcome) เปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่ม

อย่างไรก็ดีการศึกษาชนิดนี้อาจจะไม่เหมาะสมหรือทำได้ยากสำหรับภาวะหรือโรคที่พบน้อยมากหรือภาวะที่ใช้เวลานานมากในการเกิดโรคหลังได้รับปัจจัยเสี่ยง เนื่องจากการทำการศึกษาในภาวะดังกล่าวอาจจำเป็นต้องใช้ประชากรศึกษาจำนวนมากมายมหาศาลหรือต้องมีการติดตามประชากรศึกษานานมาก ทำให้โอกาสที่จะทำการศึกษานั้นให้สำเร็จทำได้ยาก ดังนั้นการศึกษาภาวะหรือโรคดังกล่าวอาจจะต้องทำการศึกษาชนิด case control

การประเมินคุณภาพของการศึกษา

ประเมินตาม**ตารางที่ 5.3**

การวิเคราะห์ข้อมูลและการแปลผล

ผลการวิจัยจากการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่าง

ตารางที่ 5.2 การประเมินปริมาณความแตกต่าง

	นิยาม
Relative risk reduction (RRR) ค่าความแตกต่างเชิงสัมพัทธ์	$\frac{\text{Control event rate} - \text{Treated event rate}}{\text{Control event rate}}$
Absolute risk reduction (ARR) ค่าความแตกต่างที่แท้จริง	Control event rate - Treated event rate
Number needed to treat (NNT) จำนวนประชากรที่ต้องได้รับการรักษาเพื่อที่จะทำให้เกิดผลลัพธ์จำนวน 1 หน่วย	$\frac{1}{\text{Control event rate} - \text{Treated event rate}}$

ตารางที่ 5.3 การประเมินคุณภาพของการศึกษาแบบ prospective cohort study

Domain	Item
Selection bias	Was the cohort recruited in an acceptable way? • *Was the cohort representative of a defined population?* • *Was everybody included who should have been included?*
Measurement bias	A. Was the exposure accurately measured to minimize bias? • *Did they use subjective or objective measurements?* • *Do the measures truly reflect what you want them to (have they been validated)?* • *Were all the subjects classified into exposure groups using the same procedure?* B. Was the outcome accurately measured to minimize bias? • *Did they use subjective or objective measurements?* • *Do the measures truly reflect what you want them to (have they been validated)?* • *Has a reliable system been established for detecting all the cases (for measuring disease occurrence)?* • *Were the measurement methods similar in the different groups?* • *Were the subjects and/or the outcome assessor blinded to exposure?*
Attrition bias	A. Was the follow up of subjects complete enough? B. Was the follow up of subjects long enough?
Confounding factor	A. Have the authors identified all important confounding factors? B. Have they taken account of the confounding factors in the design and/or analysis? • *Look for restriction in design, and techniques eg modelling, stratified-, regression-, or sensitivity analysis to correct, control or adjust for confounding factors*

ปัจจัยเสี่ยงกับการเกิดโรค หรือปัจจัยที่พยากรณ์โรคมักจะนำเสนอเป็น relative risk (RR) สำหรับการศึกษาชนิด cohort หรือ odds ratio (OR) สำหรับการศึกษาชนิด case control และความแปรผันของค่า RR หรือ OR มักจะแสดงด้วยค่า 95% confidence interval (CI หรือค่าช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95)

Relative Risk / Odds Ratio

• 1 หมายความว่าปัจจัยนั้นไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหรือไม่สามารถใช้พยากรณ์โรคได้

• >1 หมายความว่าปัจจัยนั้นเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรค (risk factor) หรือสามารถใช้พยากรณ์โรคได้

• <1 หมายความว่าปัจจัยนั้นเป็นปัจจัยป้องกันโรค (protective factor)

95% Confidence Interval

ประกอบด้วยตัวเลข 2 ตัวคือตัวล่างและตัวบน ซึ่งหมายถึงช่วงความแปรผันของค่า RR/OR ในการศึกษาและยังสามารถแสดงถึงการมีนัยสำคัญทางสถิติสำหรับปัจจัยนั้นด้วย กล่าวคือ

• ถ้าค่า 95% CI คร่อม 1 หมายความว่าผลการศึกษาสำหรับปัจจัยนั้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

• ถ้าค่า 95% CI ไม่คร่อม 1 หมายความว่าผลการศึกษาสำหรับปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ

Probability (*p*)

เป็นการประเมินโอกาสที่ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงและการเกิดโรคนั้นเกิดขึ้นโดยบังเอิญ โดยทั่วไปงานวิจัยมักจะระบุค่า $p < 0.05$ เป็นค่าที่ถือว่าความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือโอกาสที่ความสัมพันธ์นี้เกิดขึ้นโดยบังเอิญมีน้อยกว่าร้อยละ 5 ซึ่งเป็นที่ยอมรับกันว่าเป็นขนาดที่น้อยมาก อย่างไรก็ดีการแปลผลโดยอาศัยค่า p อาจมีความคลาดเคลื่อนเนื่องจากค่า p แปรผันตามขนาดประชากรที่ทำการศึกษา โดยค่า p จะน้อยลงเมื่อขนาดของประชากรศึกษาใหญ่ขึ้น ถ้าขนาดของประชากรศึกษาใหญ่มากอาจทำให้ $p < 0.05$ ได้โดยที่ความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นในงานวิจัยนั้นอาจจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติจริง ค่า 95% CI จึงเป็นการประเมินการมีนัยสำคัญทางสถิติที่น่าเชื่อถือกว่า

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงในการ

เกิดโรคนั้น มีการวิเคราะห์เป็น 2 ขั้นตอนคือ univariate และ multivariate analysis โดยการวิเคราะห์แบบ univariate นั้นเป็นการหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงหนึ่งๆ กับการเกิดโรคเบื้องต้น โดยมิได้พิจารณาถึงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่คนๆ หนึ่งมี ซึ่งการวิเคราะห์ดังกล่าวอาจมีความคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริง เนื่องจากบุคคลหนึ่งอาจมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคมากกว่าหนึ่งอย่าง และปัจจัยเสี่ยงเหล่านั้นอาจจะมีความสัมพันธ์กันเองซึ่งอาจทำให้ความเสี่ยงในการก่อโรคแตกต่างกับการมีเพียงปัจจัยเดียว ส่วนการวิเคราะห์แบบ multivariate analysis เป็นการวิเคราะห์โดยการพิจารณาปัจจัยเสี่ยงที่อาจก่อโรคหลายๆ ปัจจัยพร้อมๆ กัน เช่น อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย การสูบบุหรี่ และการดื่มสุรา การวิเคราะห์แบบนี้จะให้ผลใกล้เคียงความเป็นจริงมากกว่า

การศึกษาการทดสอบเพื่อการวินิจฉัยโรค (Diagnostic Test)

รูปแบบการศึกษา

รูปแบบของการศึกษาที่เหมาะสมสำหรับการทดสอบคุณสมบัติ (test characteristics) ของการทดสอบเพื่อการวินิจฉัย (diagnostic test) คือ การศึกษาชนิด cross sectional

การประเมินคุณภาพของการศึกษา

ประเมินตาม**ตารางที่ 5.4**

การวิเคราะห์ข้อมูลและการแปลผล

ผลการวิจัยจากการศึกษาคุณสมบัติของการทดสอบมักจะนำเสนอเป็นค่า ความไว (sensitivity), ความจำเพาะ (specificity), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio (LR+), negative likelihood ratio (LR-), และ accuracy (**ตารางที่ 5.5**)

การศึกษาสังเคราะห์ข้อมูล (Systematic Review)

รูปแบบการศึกษา

เป็นการสังเคราะห์ข้อมูลงานวิจัยโดยการรวบรวมและ

ตารางที่ 5.4 การประเมินคุณภาพของการศึกษาแบบ diagnostic study

Domain	Item
Population	• Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?
Reference or "gold standard"	• Is the reference standard likely to classify the target condition correctly?
Measurement	• Did patients receive the same reference standard regardless of the index test result? • Did the whole sample or a random selection of the sample receive verification using a reference standard of diagnosis? • Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the reference standard)? • Is the time period between the reference standard and the index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests?
Blinding	• Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? • Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?
Interpretation	• Did the study provide a clear definition of what was considered to be a "positive" result? • Were uninterpretable / intermediate test results reported? • Were data on observer variation reported and within acceptable range?
Attrition	• Were withdrawals from the study explained?

ตารางที่ 5.5 ตาราง 2 x 2 และการคำนวณ

	Disease	No disease
Test positive	a	b
Test negative	c	d

Test characteristics	Definition	Clinical question	Formula
Sensitivity	สัดส่วนของคนที่มีผลตรวจเป็นบวกในคนที่เป็นโรค	ในคนที่เป็นโรคมีผลตรวจเป็นบวกกี่เปอร์เซ็นต์	$\frac{a}{a+c}$
Specificity	สัดส่วนของคนที่มีผลตรวจเป็นลบในคนที่ไม่เป็นโรค	ในคนที่ไม่เป็นโรคมีผลตรวจเป็นลบกี่เปอร์เซ็นต์	$\frac{d}{b+d}$
Positive predictive value (PPV)	โอกาสที่คนคนหนึ่งจะเป็นโรคเมื่อผลตรวจเป็นบวก	ถ้าผลตรวจเป็นบวก โอกาสที่คนคนหนึ่งจะเป็นโรคกี่เปอร์เซ็นต์	$\frac{a}{a+b}$
Negative predictive value (NPV)	โอกาสที่คนคนหนึ่งจะไม่เป็นโรคเมื่อผลตรวจเป็นลบ	ถ้าผลตรวจเป็นลบ โอกาสที่คนคนหนึ่งจะไม่เป็นโรคกี่เปอร์เซ็นต์	$\frac{d}{c+d}$
Likelihood ratio positive (LR+)	สัดส่วนระหว่างโอกาสที่ผู้ที่เป็นโรคจะมีผลตรวจเป็นบวกกับโอกาสที่ผู้ที่ไม่เป็นโรคจะมีผลตรวจเป็นบวก	โอกาสที่ผลตรวจเป็นบวกในผู้ที่เป็นโรคเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่เป็นโรค	$\frac{a/(a+c)}{b/(b+d)}$
Likelihood ratio negative (LR-)	สัดส่วนระหว่างโอกาสที่ผู้ที่เป็นโรคจะมีผลตรวจเป็นลบกับโอกาสที่ผู้ที่ไม่เป็นโรคจะมีผลตรวจเป็นลบ	โอกาสที่ผลตรวจเป็นลบในผู้ที่เป็นโรคเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่เป็นโรค	$\frac{c/(a+c)}{d/(b+d)}$
Prevalence	ความชุกของโรคในประชากร		$\frac{a+c}{a+b+c+d}$
Accuracy	ความถูกต้องของการทดสอบในการวินิจฉัยโรค	(true +) + (true -)	$\frac{a+d}{a+b+c+d}$

สรุปข้อมูลจากผลงานวิจัยต่างๆอย่างเป็นระบบ ขั้นตอนการทำงานวิจัยชนิด systematic review ประกอบด้วย

- การตั้งคำถามงานวิจัยที่จำเพาะเจาะจง (define specific clinical question)
- การค้นหางานวิจัยที่ตอบคำถามวิจัยอย่างครบถ้วน ทั้งงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารทางการแพทย์และที่ยังไม่ได้รับการตีพิมพ์ (identify all relevant studies answering clinical question, both published and unpublished studies)
- การคัดเลือกงานวิจัยที่ตอบคำถามวิจัยตามเกณฑ์คัดเลือกงานวิจัยที่ตั้งไว้ล่วงหน้า (select eligible studies according to pre-specified inclusion and exclusion criteria)
- ประเมินคุณภาพของงานวิจัย (assess the quality of included studies)
- ดึงข้อมูลจากงานวิจัยในส่วนที่ตอบคำถามงานวิจัย (abstract the data)
- ประเมินว่าผลของงานวิจัยที่รวบรวมมานั้นมีความเหมือนกัน (homogeneity) มากพอที่จะทำการสรุปข้อมูลโดยการวิเคราะห์แบบ meta-analysis หรือไม่ (assess homogeneity of included studies)
- ทำ meta-analysis ถ้าข้อมูลนั้นเหมือนกัน (homogeneous) หรือมี heterogeneity อยู่ในเกณฑ์ที่ไม่มากจนเกินไป เช่น I^2 <50% (perform meta-analysis to summarize effect size and confidence interval)

การประเมินคุณภาพของการศึกษา

ประเมินตาม**ตารางที่ 5.6**

ตารางที่ 5.6 การประเมินคุณภาพการศึกษาแบบ systematic review

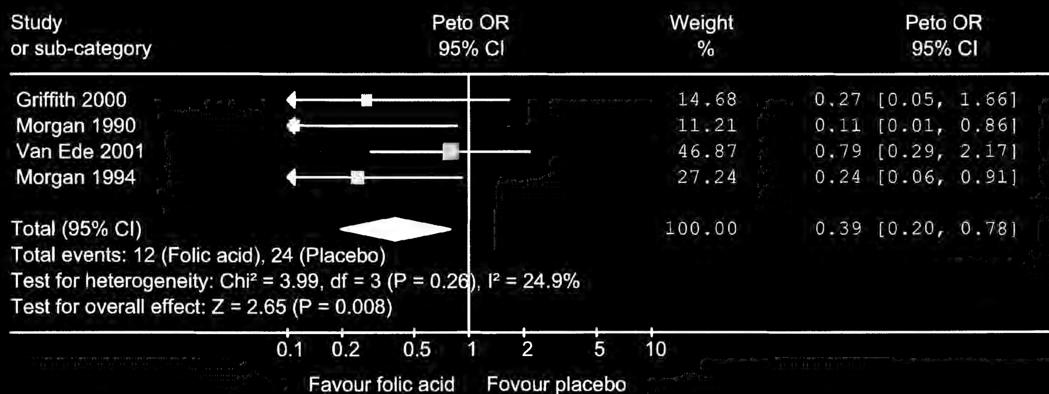
AMSTAR (Assessment of multiple systematic reviews)
1. **Was an 'a priori' design provided?** The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.
2. **Was there duplicate study selection and data extraction?** There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.
3. **Was a comprehensive literature search performed?** At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.
4. **Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?** The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.
5. **Was a list of studies (included and excluded) provided?** A list of included and excluded studies should be provided.
6. **Were the characteristics of the included studies provided?** In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.
7. **Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?** 'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.
8. **Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?** The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.
9. **Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?** For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I^2). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).
10. **Was the likelihood of publication bias assessed?** An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).
11. **Was the conflict of interest stated?** Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

การวิเคราะห์ข้อมูลและการแปลผล

การวิเคราะห์ทางสถิติของการศึกษาแบบ systematic review เรียกว่า meta-analysis ผลของ meta-analysis แสดงเป็น effect size เปรียบเทียบผลลัพธ์ระหว่างการรักษา 2 กลุ่มของแต่ละการศึกษาและผลสรุปของทุกการศึกษา (pooled data) โดยทั่วไป effect size มีความหมายทางคลินิกดังตารางที่ 5.7

ตารางที่ 5.7 ความหมายทางคลินิกของ effect size (จาก Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 1988)

Effect size	Effect (clinically)
0.2	Small
0.5	Moderate
≥ 0.8	Large



ภาพที่ 5.1 Forrest plot เปรียบเทียบผลข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารระหว่าง folic acid และยาหลอกในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับ methotrexate

นอกจากนี้ผลของ pooled data อาจแสดงเป็น RR หรือ OR สำหรับ dichotomous data (เช่นอัตราการตาย การเกิดหรือไม่เกิด outcome), หรือ mean difference (MD) สำหรับ continuous data (เช่น ระดับน้ำตาลในเลือด) ร่วมกับแสดงค่า 95% CI และค่า *p* ผลการวิจัยชนิดนี้มักจะนำเสนอเป็นกราฟเรียกว่า Forrest plot (**ภาพที่ 5.1**)

การศึกษาแบบ systematic review นี้อาจไม่จำเป็นต้องสรุปข้อมูลโดยการวิเคราะห์ทางสถิติแบบ meta-analysis เสมอไปเนื่องจากบางครั้งข้อมูลจากงานวิจัยต่างๆ มีความแตกต่าง (heterogeneous) กันมากจนการวิเคราะห์ดังกล่าวอาจไม่เหมาะสม เนื่องจากข้อสรุปที่ได้อาจมีความคลาดเคลื่อนจากความจริงมาก ดังนั้นข้อสรุปของ systematic review ดังกล่าวจึงอาจเป็นการพรรณนา (description) หรืออาจจะทำการวิเคราะห์โดยใช้ sensitivity analysis หรือ subgroup analysis ตามความเหมาะสม

การประเมินความแตกต่างของข้อมูลในแต่ละการศึกษา (heterogeneity) สามารถกระทำได้ 3 แบบคือ Eyeball test, Chi-square test, และ I^2 test

1. **Eyeball test** เป็นการประเมิน heterogeneity ใน Forrest plot โดยใช้สายตาสังเกตว่า 95%CI ของแต่ละการศึกษาใน plot นั้นมีความคาบเกี่ยวกัน (overlap) มากน้อยเพียงไร โดยทั่วไปเป็นที่ยอมรับว่าถ้า 95%CI ของทุกการศึกษาคาบเกี่ยวกันน้อยกว่าร้อยละ 50 ให้ถือว่าการศึกษาเหล่านั้นมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (significant heterogeneity)

2. **Chi-square test** เป็นการประเมิน heterogeneity โดยใช้การคำนวณ ซึ่งการทดสอบนี้มีความสามารถต่ำในการวินิจฉัย heterogeneity ดังนั้นจึงนิยมใช้ค่า $p < 0.1$ แสดงว่าการศึกษาในการวิเคราะห์มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (significant heterogeneity)

3. **I^2 test** เป็นการประเมิน heterogeneity โดยใช้การคำนวณเป็นปริมาณ (quantitative) ว่าความแตกต่างระหว่างการศึกษาเหล่านั้นมีมากน้อยเพียงใด โดยแสดงเป็นร้อยละของความแตกต่างระหว่างการศึกษา ถ้า

I^2 = 25% แสดงว่าผลของการศึกษามีความแตกต่างกันเล็กน้อย (low heterogeneity)

I^2 = 50% แสดงว่าผลของการศึกษามีความแตกต่างกันปานกลาง (moderate heterogeneity)

I^2 = 75% แสดงว่าผลของการศึกษามีความแตกต่างกันมาก (high heterogeneity)

หนังสืออ่านเพิ่มเติม

Fletcher RW, Fletcher SW. Clinical epidemiology: The essential. 4th ed. Philadephia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

6 Acute Coronary Syndrome

ณัฐวุฒิ วงษ์ประภารัตน์

คำจำกัดความ

ภาวะหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลัน (acute coronary syndrome, ACS) ประกอบด้วย 3 กลุ่มโรคหลักๆ ได้แก่

1. ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI)
2. Non ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI)
3. Unstable angina (UA)

ในอดีตภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction, AMI) ใช้เกณฑ์วินิจฉัยตามองค์การอนามัยโลกซึ่งประกอบด้วย 1) อาการเจ็บแน่นหน้าอก 2) การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และ 3) มีการเพิ่มขึ้นของ cardiac enzyme แต่ปัจจุบัน cardiac biomarker มีความไวและความจำเพาะที่ดีมาก ในปี ค.ศ. 2007 ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force[1] ให้คำจำกัดความของภาวะ AMI เป็น 5 กลุ่ม (**ตารางที่ 6.1**)

พยาธิสรีรวิทยา

ในภาวะ ACS การศึกษาโดยการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจพบลิ่มเลือดอุดตันมากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วย STEMI และร้อยละ 30-75 ของผู้ป่วย NSTEMI และ UA[2-6] การเกิดลิ่มเลือดบน atherosclerosis นั้นเกิดจากการฉีกขาดของ endothelium ที่เคลือบบน plaque (plaque rupture) ส่งผลให้ชั้น subendocardium สัมผัสกับเลือดโดยตรงจึงกระตุ้นเกล็ดเลือดและระบบการแข็งตัวของเลือดและเกิดลิ่มเลือดตามมา[7,8] กล้ามเนื้อหัวใจจะตายภายใน 15 นาทีโดยเริ่มจาก endocardium ออกมาที่ epicardium[9]

ภาวะอื่นที่ทำให้เกิด ACS แต่พบได้น้อยกว่า ได้แก่ coronary artery spasm ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับสารเสพติด เช่น โคเคน, coronary artery dissection ซึ่งอาจพบได้ในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์

อาการแสดง

ผู้ป่วย ACS จะมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด atherosclerosis คือ เพศชาย อายุมาก เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง ความดันเลือดสูง สูบบุหรี่ และประวัติโรคหัวใจในครอบครัว อาการเจ็บหน้าอกจะเป็นแบบแน่นๆ เหมือนของหนักๆ ทับหรือมีอะไรมาบีบรัด มักเป็นบริเวณกลางหน้าอก บริเวณเหนือลิ้นปี่ขึ้นมาเล็กน้อย ถ้ามีอาการร้าวมักร้าวไปไหล่ซ้ายและแขนซ้ายด้านใน, ร้าวไปบริเวณกรามทั้ง 2 ข้าง อาการแน่นมักรุนแรงมากจนทนไม่ได้ มักนานกว่า 15 นาที อาจพบอาการอื่นร่วมด้วย เช่น หอบเหนื่อย คลื่นไส้อาเจียน เหงื่อออก หวิวๆ จะเป็นลม เป็นต้น ส่วนน้อยผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการเจ็บแน่นหน้าอกที่ไม่จำเพาะแบบข้างต้น เป็นลมหมดสติจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือมาด้วยอาการหัวใจหยุดเต้นกะทันหัน (sudden cardiac death) หรือภาวะหัวใจวาย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG)

ควรทำทันทีที่ผู้ป่วยมาถึงห้องฉุกเฉินเพื่อช่วยวินิจฉัย

ตารางที่ 6.1 คำจำกัดความของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน

Type 1	ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่เกิดจาก plaque rupture และเกิดการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน
Type 2	ภาวะที่เกิดจากสาเหตุอื่น ไม่ว่าจะเป็นจากการเพิ่มความต้องการออกซิเจน หรือเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจลดลง เช่น ความดันเลือดต่ำจากภาวะช็อก ทำให้เกิดหัวใจขาดเลือดเป็นสาเหตุตามมา
Type 3	ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน เกิดหัวใจหยุดเต้น
Type 4a	ภาวะหัวใจขาดเลือดที่เกี่ยวเนื่องกับการใส่ขดลวด โดยมีการเพิ่มขึ้นของ CK-MB > 5 เท่าหลังใส่ขดลวด
Type 4b	ภาวะหัวใจขาดเลือดที่เกี่ยวเนื่องกับภาวะ stent thrombosis หรือขดลวดอุดตันเฉียบพลันจากลิ่มเลือด
Type 5	ภาวะหัวใจขาดเลือดที่เกี่ยวข้องกับการผ่าตัดหัวใจ โดยมีการเพิ่มขึ้นของ CK-MB > 10 เท่าหลังผ่าตัด

ว่ามี STEMI หรือไม่ เพราะการเปิดหลอดเลือดโดยการสวนหลอดเลือดหรือยาละลายลิ่มเลือดโดยเร็วมีความสำคัญอย่างยิ่งที่จะลดอัตราตายของผู้ป่วย STEMI โดย EKG ของ STEMI จะพบการยกขึ้นของ ST-segment ≥ 1 มม. ใน 2 lead ที่บอกถึงที่ผนังหัวใจด้านเดียวกัน หรือมี left bundle branch block (LBBB) ใหม่ นอกจากนี้ EKG ยังช่วยพยากรณ์อัตราตาย เช่น STEMI ที่มาด้วย LBBB ใหม่หรือ ST-segment ยกในผนังหัวใจด้านหน้าจะมีอัตราตายสูงกว่ากรณีอื่น[10]

การทำ EKG ควรทำอย่างรวดเร็วภายใน 10 นาทีแรกที่ผู้ป่วยมาถึง จากการศึกษาของ Crusade initiative พบว่าผู้ป่วยที่ทำ EKG ภายใน 10 นาทีแรกจะมีอัตราตายน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากหากทำ EKG ได้เร็วก็จะวินิจฉัยได้เร็วขึ้น ทำให้ผู้ป่วยที่มี STEMI ได้รับ reperfusion เร็วขึ้น

การวินิจฉัย NSTEMI และ UA จะไม่มีการยกของ ST-segment ดังนั้นการแยก NSTEMI กับ UA แยกโดยดูการเพิ่มของ cardiac enzyme เป็นหลัก

Cardiac Biomarker

Creatine kinase-MB (CK-MB) ในอดีตถือเป็นมาตรฐานในการบอกว่ามีภาวะ AMI CK-MB มีความไวและความจำเพาะด้อยกว่า cardiac troponin ประโยชน์ของ CK-MB จึงมีน้อยลงแต่ยังอาจมีประโยชน์ในการวินิจฉัยภาวะ early infarct extension หรือ reinfarction ปกติ CK-MB จะเริ่มสูงในเลือดและตรวจได้ที่ 3-4 ชม. หลังเกิดอาการ และจะสูงสุดใน 14-36 ชม. และลดลงเป็นปกติใน 48-72 ชม.

Cardiac troponin ประกอบด้วย 3 ส่วน คือ troponin T (TnT), troponin I (TnI), และ troponin C (TnC) สำหรับ TnT และ TnI มีความจำเพาะเจาะจงจึงนำมาใช้ทางคลินิก ส่วน TnC นั้นพบได้ในกล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อทั่วไปจึงไม่นำมาใช้ ปกติ troponin จะเริ่มสูงในเลือดและตรวจได้ที่ 2-4 ชม.หลังเกิดอาการ จะสูงสุดใน 8-12 ชม. และลดลงเป็นปกติใน 5-14 วัน ระดับการเพิ่มของ troponin มีความสัมพันธ์กับอัตราตาย[11,12] troponin มีความไวและจำเพาะดีกับการมีกล้ามเนื้อหัวใจตายแต่ไม่จำเพาะว่าการตายต้องมาจากหลอดเลือดหัวใจอุดตันเท่านั้น แต่อาจมาจากกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis), tachyarrhythmia หรือสาเหตุอื่นที่ไม่เกี่ยวกับหัวใจโดยตรงแต่ทำให้มีกล้ามเนื้อหัวใจตายได้ เช่น ภาวะช็อก การติดเชื้อในกระแสเลือด ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดเฉียบพลัน หรือภาวะอื่นๆ[13]

มีผู้เสนอแนวทางการวินิจฉัย NSTEMI โดยการตรวจติดตามดูการเปลี่ยนแปลงของผลตรวจ[14] ไว้ 3 ระดับ คือ

- **< 14 นก./ลิตร** ให้เจาะซ้ำที่ 6-12 ชม. ถัดไป หากระดับไม่เปลี่ยนแปลง สามารถตัดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันออกไปได้
- **14-53 นก./ลิตร** ให้เจาะซ้ำที่ 3 ชม. ถัดไป เพื่อดูความเปลี่ยนแปลงว่ามากหรือน้อยกว่าร้อยละ 50
- **≥ 53 นก./ลิตร** ให้เจาะซ้ำที่ 3 ชม. ถัดไป เพื่อดูความเปลี่ยนแปลงว่ามากหรือน้อยกว่าร้อยละ 50 (**ภาพที่ 6.1**)

การรักษา

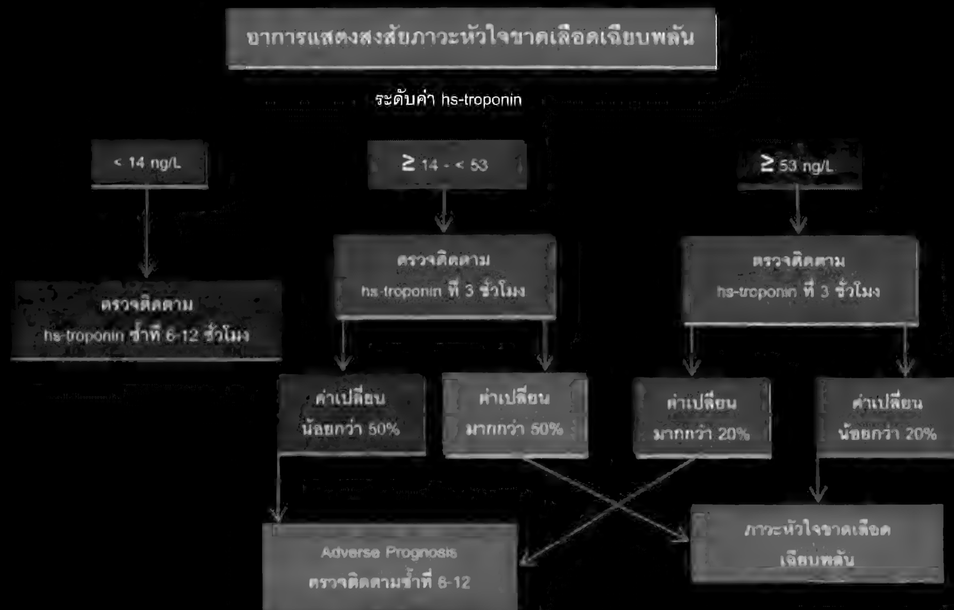
ต้องแยกภาวะ STEMI จาก NSTEMI และ UA โดยทำ EKG (**ภาพที่ 6.2**)

การรักษา STEMI

การเปิดหลอดเลือดเป็นจุดมุ่งหมายหลักในการรักษา STEMI โดยอัตราตายของผู้ป่วยแปรผันโดยตรงกับระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการจนได้รับการเปิดหลอดเลือด[9,15] การรักษา STEMI มีความสำคัญจำเป็นที่ต้องทำอย่างรวดเร็ว **ภาพที่ 6.3** แสดงการลดอัตราการเสียหายของกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial salvage) มีค่าแปรผันกับระยะเวลาการรักษา ซึ่งการตายหรือเสียหายของกล้ามเนื้อหัวใจจะเป็นไปอย่างรวดเร็วมากภายใน 1 - 3 ชม. แรกที่หัวใจขาดเลือด และเมื่อผ่านไปแล้ว 12 ชม. กล้ามเนื้อจะตายไปทั้งหมด จนไม่มีประโยชน์ในการไปเปิดหลอดเลือด การเปิดหลอดเลือดมี 3 วิธี คือ

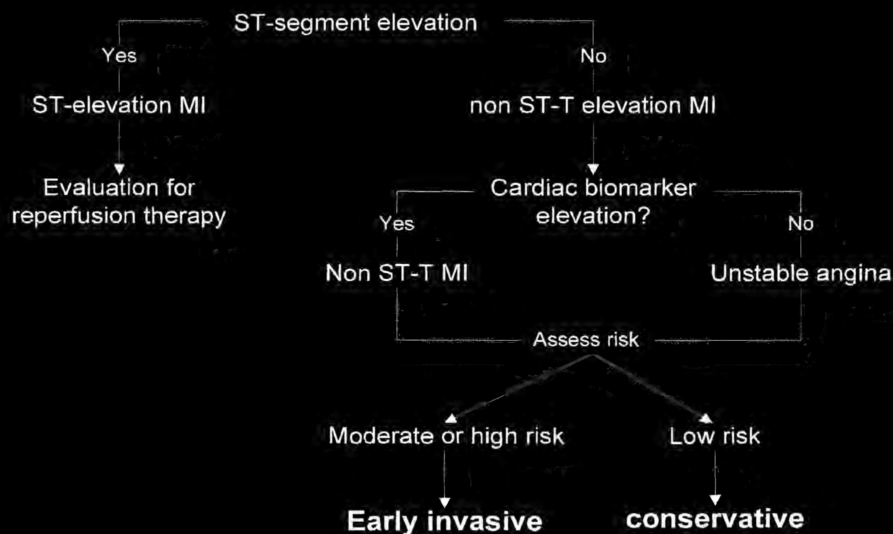
1. **การใช้ยาละลายลิ่มเลือด (thrombolysis)**
2. **การใส่สายสวนหลอดเลือดหัวใจเพื่อทำบอลลูนขยายหลอดเลือดหัวใจ (primary percutaneous coronary intervention, primary PCI)**
3. **การใช้ยาละลายลิ่มเลือดและตามด้วยการฉีดสีใส่สายสวนหลอดเลือดหัวใจภายใน 3-24 ชม. (pharmaco - invasive strategy)**

เนื่องจากผลการรักษา STEMI มีเวลาเป็นตัวกำหนดโดยการรักษาจะได้ผลดีมากหากสามารถทำได้ภายใน 1 ชม. หลังจากผู้ป่วยเริ่มเจ็บหน้าอก แนวทางการเลือกวิธีเปิดหลอดเลือดควรต้องคำนึงถึงระยะเวลาที่ผู้ป่วยจะได้รับการเปิดหลอดเลือดเป็นสำคัญ โดยทั่วไป pri-



ภาพที่ 6.1 การติดตามระดับของ troponin

ประวัติและตรวจร่างกายเหมือนกลุ่มอาการ **ACS**



ภาพที่ 6.2 การแยกภาวะ STEMI, NSTEMI และ UA โดย EKG

mary PCI จะลดอัตราตาย อัตราการเกิด MI ซ้ำได้ดีกว่าการใช้ยาละลายลิ่มเลือด แต่ถ้าผู้ป่วยมาเร็วภายใน 3 ชม. แรก การใช้ยาละลายลิ่มเลือดจะได้ผลดีเท่ากับ primary PCI

การทำ primary PCI แม้ว่าได้ผลดีกว่ายาละลายลิ่มเลือด แต่หากรอนานเกินไปอัตราตายก็จะเพิ่มขึ้น การศึกษาของผู้นิพนธ์[16] จาก Thai national PCI registry อัตราตายอยู่ที่ร้อยละ 4.4 หากทำ primary PCI ภายใน 90 นาทีหลังจากผู้ป่วยมา รพ. แต่จะเพิ่มขึ้นเท่าตัวเป็นร้อยละ 8.8 หากทำช้ากว่า 90 นาที การศึกษาของ Pinto[17] เมื่อดู PCI related delay time โดยใช้ door to balloon (ระยะเวลาที่ได้ทำ primary PCI) ลบด้วย door to needle (ระยะเวลาที่ได้ยาละลายลิ่มเลือด) หาก PCI related delay time น้อยกว่า 120 นาที การทำ PCI จะได้ประโยชน์มากกว่า แต่หากว่า PCI related delay time มากกว่า 120 นาที การใช้ยาละลายลิ่มเลือดจะมีประโยชน์มากกว่า

ถ้าผู้ป่วยมีความเสียหายของกล้ามเนื้อหัวใจมาก เช่น

มีภาวะช็อกจากหัวใจ, primary PCI จะลดอัตราตายได้มากกว่ายาละลายลิ่มเลือด[18] นอกจากนี้ถ้าผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อเลือดออกควรเลือกทำ primary PCI แต่กรณีที่มีทางเลือกเฉพาะยาละลายลิ่มเลือดอย่างเดียว ประโยชน์ของการให้ยาละลายลิ่มเลือดจะมีต่อเมื่อความเสี่ยงเลือดออกไม่เกินร้อยละ 4[19]

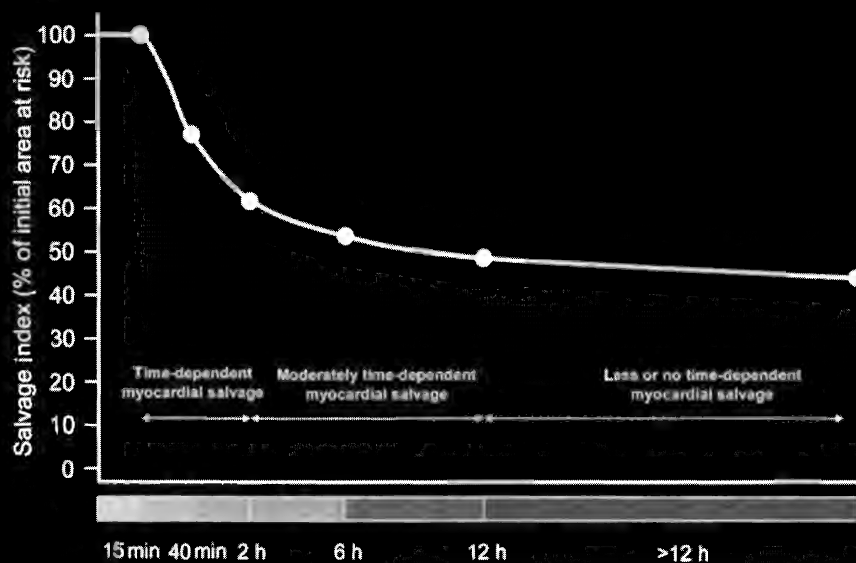
นอกจากนี้พบว่า รพ. ที่ทำ primary PCI มากกว่า 20 รายต่อปีจะมีอัตราตายน้อยกว่า รพ. ที่ทำ primary PCI น้อยกว่า 20 รายต่อปี[20]

ปัจจุบันมีการรักษาโดยให้ยายาละลายลิ่มเลือดร่วมกับการทำฉีดสีใส่สายสวนภายใน 6-24 ชม. (pharmaco-invasive) การศึกษา STREAM trial[21] ซึ่งศึกษาผู้ป่วย STEMI ที่มีอาการเจ็บหน้าอกภายใน 3 ชม. แรกและไม่สามารถทำ primary PCI ภายใน 60 นาที เปรียบเทียบการทำ primary PCI เทียบกับ pharmaco-invasive ไม่พบความแตกต่างของผลการรักษาทั้งอัตราการตายหรือการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายซ้ำ

แนวทางการเลือกวิธีเปิดหลอดเลือดในผู้ป่วย STEMI สรุปได้ดังตารางที่ 6.2

การรักษา NSTEMI และ UA

ผู้ป่วย NSTEMI และ UA อาจเลือกรักษาได้ 2 วิธี คือ 1) การรักษาแบบ invasive (รักษาตามปกติและฉีดสีหลอดเลือดหัวใจใน 24-48 ชม.) และ 2) การรักษาแบบอนุรักษ์ (รักษาตามปกติ จะฉีดสีหลอดเลือดหัวใจเมื่อผู้ป่วยมีอาการเจ็บหน้าอกซ้ำหลังได้ยาเต็มที่หรือมีการตรวจวินิจฉัย เช่น เดินสายพานแล้วผลผิดปกติ) พบว่าผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงเมื่อได้รับการรักษาแบบ invasive



ภาพที่ 6.3 การลดอัตราการเสียหายของกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial salvage)

ตารางที่ 6.2 การเลือกแนวทางการเปิดหลอดเลือด

เลือกยาละลายลิ่มเลือด (thrombolysis)	เลือกการสวนหลอดเลือดหัวใจเพื่อทำบอลลูนขยายหลอดเลือด (primary PCI)
• อยู่ในพื้นที่ที่ไกลจากโรงพยาบาลที่สามารถสวนหลอดเลือดหัวใจ • ขาดทีมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการสวนหลอดเลือดหัวใจ • หลอดเลือดใส่สายสวนได้ยาก • D-B time > 90 นาที • (D-B) - (D-N) > 1 ชม. • มีอาการเจ็บหน้าอกจนมาถึง ER < 3 ชม.	• มี cardiogenic shock • มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก • มีภาวะหัวใจวายในระดับ Killip ≥ 2 • การวินิจฉัย ACS ยังไม่แน่ใจ • D-B time < 90 นาที • ผู้ป่วยอายุ > 75 ปี และ onset > 3 ชม. • มีทีมแพทย์และพยาบาลที่เชี่ยวชาญ

D-B = door to balloon, D-N = door to needle

จะมีอัตราตายน้อยกว่าการรักษาแบบอนุรักษ์ ดังนั้นการดูแลผู้ป่วย NSTEMI และ UA จึงต้องประเมินความเสี่ยงและอัตราตายของผู้ป่วยก่อน

Antman และคณะ[22] ได้พัฒนา TIMI risk score ซึ่งประกอบด้วยปัจจัย 7 ข้อเพื่อคำนวณออกมาเป็นคะแนน ในผู้ป่วยที่มีคะแนนสูงจะมีอัตราตายมากขึ้น (**ตารางที่ 6.3**) การคำนวณ TIMI risk score คำนวณจากปัจจัย 7 ข้อดังนี้

1. อายุ > 65 ปี
2. มีหลอดเลือดหัวใจตีบ > ร้อยละ 50
3. มีความเสี่ยงต่อหัวใจขาดเลือดอย่างน้อย 3 ภาวะ
4. เคยใช้ยาแอสไพรินในช่วง 7 วัน
5. มีอาการเจ็บหน้าอก > 2 ครั้งในเวลา 24 ชม.
6. EKG มีการเปลี่ยนของ ST-T change หรือ ST deviation
7. ค่า biomarker (troponin, CPK) สูง

ตารางที่ 6.3 TIMI risk score

TIMI Risk Score	All cause mortality, new/recurrent MI, severe recurrent ischemia requiring urgent revascularization in 14 d (%)
0-1	4.7
2	8.3
3	13.2
4	19.9
5	26.1
6-7	40.9

ในผู้ป่วยที่มี TIMI risk score สูงควรได้รับการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจภายใน 24-48 ชม. ส่วนผู้ป่วยที่ความเสี่ยงน้อยอาจเลือกวิธีอนุรักษ์ได้ แนวทางการเลือกวิธีการเปิดหลอดเลือดในผู้ป่วย NSTEMI และ UA สรุปได้ดัง**ตารางที่ 6.4**

Adjunctive Therapy

1. ยาต้านเกล็ดเลือด

1.1 แอสไพริน ขนาดอย่างน้อย 162 มก. ต่อวัน จะป้องกันการสร้าง thromboxane A2 ซึ่งจะป้องกัน platelet adhesion และ aggregation ในการศึกษา ISIS-2 พบว่าการให้แอสไพรินอย่างเดียวสามารถลดอัตราตายจาก STEMI ได้ร้อยละ 2.4 (relative risk reduction, RRR ร้อยละ 23) ส่วน NSTEMI และ UA ไม่มีการศึกษาที่เปรียบเทียบการใช้และไม่ใช้แอสไพริน แต่มี meta-analysis[23] พบว่าแอสไพรินลดอัตราตาย การเกิด AMI และหรือ stroke ได้ด้วย RRR ร้อยละ 22 การศึกษา CURE trial พบว่าขนาดแอสไพรินขนาดสูงกว่า 75 มก. ลดการเกิดหัวใจขาดเลือดไม่ต่างจากขนาดสูงกว่า 300 มก. ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงเลือดออก ดังนั้นขนาดของแอสไพรินควรอยู่ที่

ตารางที่ 6.4 การเลือกวิธีเปิดหลอดเลือดในผู้ป่วย NSTEMI และ UA

Invasive strategy	Recurrent angina, ischemia at rest / low-level activity despite intensive medical therapy
	Elevated cardiac biomarker
	New or presumably new ST-segment depression
	Signs or symptoms of CHF or new or worsening mitral regurgitation
	High-risk finding from noninvasive testing
	Hemodynamic instability
	Sustained ventricular tachycardia
	PCI within 6 month
	Prior CABG
	High risk score (TIMI, GRACE)
	Reduced left ventricular function (LVEF < 40%)
Conservative strategy	Low risk score (TIMI, GRACE)
	Patient or physician preference in the absence of high-risk features

CABG, coronary artery bypass graft; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; CHF, congestive heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction; PCI, percutaneous coronary intervention; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction

75-162 มก. ต่อวัน

1.2 Adenosine diphosphate receptor antagonist และยาอื่น ๆ ยาที่สำคัญได้แก่ ticlopidine และ clopidogrel ซึ่งออกฤทธิ์ผ่านทาง ADP receptor (P2Y12) antagonist[24] ซึ่งกลไกแตกต่างจากแอสไพริน การร่วมใช้กับแอสไพรินจึงช่วยเสริมฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือด clopidogrel มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานแอสไพรินได้ เช่น มีเลือดออกในทางเดินอาหาร หรือมีประวัติโรคกระเพาะจากแอสไพริน การใช้ clopidogrel ร่วมกับแอสไพรินมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงหรือหลังใส่ขดลวด

1.3 ยาต้านเกล็ดเลือดใหม่ ๆ

เนื่องจาก clopidogrel มีข้อจำกัดเนื่องจากเป็น prodrug ซึ่งต้องเปลี่ยนเป็นอนุพันธ์ที่ตับ ทำให้อาจเกิดอันตรกิริยากับยาอื่น โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีพันธุกรรมผิดปกติหรือใช้ร่วมกับยาที่มีเมตาบอลิซึมผ่าน cytochrome CYP2C19 ทำให้ clopidogrel ออกฤทธิ์ไม่ได้เต็มที่ เกิดการดื้อยา clopidogrel ได้ถึงร้อยละ 15-30 จึงเริ่มมีการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดตัวใหม่ๆ ที่น่าสนใจมี 2 ตัว คือ

- **Third generation thienopyridine**

Prasugrel เป็น 3rd generation thienopyridine การศึกษาในผู้ป่วย ACS ใน TRITON-TIMI 38[25] พบว่า prasugrel สามารถลด composite endpoint ของการตาย, MI และ revascularization ได้ดีกว่า clopidogrel แต่ก็เลือดออกมากกว่า

- **New P2Y12 inhibitor**

Ticagrelor ซึ่งตัวยาเองเป็น active metabolite โดยตรงสามารถออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า clopidogrel และเมื่อหยุดยาเกล็ดเลือดจะกลับมาทำงานได้เป็นปกติต่างจาก clopidogrel ที่ต้านเกล็ดเลือดแบบถาวร การศึกษาส่วนใหญ่ยังอยู่ในกลุ่มผู้ป่วย ACS พบว่า ticagrelor มีผลดีในผู้ป่วยที่เป็นใช้ clopidogrel แล้วไม่ได้ผลหรือดื้อ โดย ticagrelor สามารถลด composite endpoint ใน PLATO trial[26] ได้ดีกว่า clopidogrel โดยไม่เพิ่มภาวะเลือดออก

การใช้ยา 2 กลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่เป็น chronic ischemic heart disease ยังไม่มีการศึกษาใหญ่ ๆ แต่เชื่อว่าในอนาคตน่าจะมีการใช้โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดหรือทำ PCI โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ดื้อต่อ clopidogrel

2. Anti-ischemic and analgesic agent

2.1 ไนเตรต

Nitroglycerin (NTG) ออกฤทธิ์ผ่านทาง endothelium-independent vasodilator ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดส่วนปลาย และเพิ่มออกซิเจนไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ จากการศึกษาพบว่า NTG ไม่ลดอัตราตาย NTG ให้ขนาด 0.4 มก.อมใต้ลิ้นห่างกันทุก 5 นาที จนกว่าอาการเจ็บแน่นหน้าอกจะหายไป โดยใช้ไม่เกิน 3 ครั้ง NTG มีข้อห้ามในผู้ป่วยที่ใช้ยา sildenafil

2.2 Beta-blocker

ได้แก่ metoprolol, propranolol, atenolol และ carvedilol ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง catecholamine ที่ beta-1 adrenergic receptor บนกล้ามเนื้อหัวใจ จึงช่วยลดการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ลดความต้องการออกซิเจน (MVO2) ทำให้การตายของกล้ามเนื้อหัวใจจำกัดวงแคบลง รวมทั้งลดอัตราการเต้นของหัวใจ ช่วยเพิ่มระยะเวลาช่วงไดแอสโตลีซึ่งเลือดที่ไหลเวียนเข้าหลอดเลือดหัวใจจะเกิดในช่วงนี้ ทำให้เลือดไหลเข้าหลอดเลือดหัวใจมากขึ้น ไม่ควรใช้ยา beta-blocker ผู้ป่วยหัวใจวายหรือความดันเลือดต่ำ

2.3 Calcium channel blocker (CCB)

ออกฤทธิ์ลด cell transmembrane inward calcium flux ซึ่งช่วยลดการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจและหลอดเลือด บางตัวยังมีฤทธิ์ทำให้การเต้นของหัวใจช้าลง เนื่องจากกลุ่มนี้มีความหลากหลายของยามาก การใช้จึงควรระมัดระวัง อาจใช้ในผู้ป่วยที่ยังมีอาการเจ็บแน่นหน้าอกถึงแม้ว่าไนเตรตและ beta-blocker เพียงพอแล้ว โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดจาก coronary spasm

2.4 Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-I) และ angiotensin receptor blocker (ARB)

ACE-I สามารถลดอัตราตายในผู้ป่วย MI และ/หรือผู้ป่วยหัวใจวาย[27-29] ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยา ACE-I การใช้ ARB เช่น valsartan สามารถลดอัตราตายได้ แต่การใช้ยา ACE-I ร่วมกับ ARB ไม่ลดอัตราตายเพิ่มขึ้น แต่เกิดผลข้างเคียงมาก[30] การศึกษา EPHESUS[31] พบว่า ARB เช่น eplerenone ก็สามารถลดอัตราตายในผู้ป่วยที่มาด้วย AMI และมีหัวใจวายร่วมด้วย

2.5 Statin

3. ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

3.1 เฮปาริน

ป้องกันเลือดแข็งตัวโดยผ่านทาง factor IIa (thrombin), factor IXa และ factor Xa Meta-analysis พบว่าการใช้เฮปารินร่วมกับแอสไพรินสามารถลดอัตราตายและหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วย ACS ลงได้ร้อยละ 33[32] วิธีให้ให้ฉีด 60 ยูนิต/กก. ตามด้วยหยดต่อ 12 ยูนิต/กก.

และติดตามดูระดับ PTT โดยมุ่งหวังให้ค่า PTT 45-75 วินาที (1.5-2.5 เท่า)

3.2 Low-molecular weight heparin (LMWH)

ป้องกันเลือดแข็งตัวโดยยับยั้ง factor IIa (thrombin) และ factor Xa ข้อดี คือ สามารถให้ยาได้ตามน้ำหนักโดยไม่ต้องติดตามระดับเลือด มี 6 การศึกษาเปรียบเทียบเฮปารินกับ LMWH พบว่า LMWH ลดอัตราตายและการเกิดหัวใจขาดเลือดได้มากกว่า แต่ข้อเสียของ LMWH คือในผู้ป่วยที่ต้องฉีดสีและใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจอายุรแพทย์โรคหัวใจจะไม่ทราบว่าระดับเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือไม่ ดังนั้นถ้าผู้ป่วยมีแผนจะฉีดสีหลอดเลือดหัวใจควรใช้เฮปารินหรือถ้าใช้ LMWH ควรหยุดยา 12 ชม.ก่อนทำหัตถการ

3.3 Factor Xa inhibitor

ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ factor Xa โดยตรง ข้อดีคือ สามารถให้ยาได้ตามน้ำหนักและไม่ติดตามระดับเลือดเพื่อดูประสิทธิผลของยา การศึกษา OASIS[33] เปรียบเทียบ factor Xa inhibitor (fondaparinux) กับ LMWH (enoxaparin) พบว่าอัตราตายและเกิดหัวใจขาดเลือดเท่ากันทั้งสองกลุ่ม fondaparinux เกิดเลือดออกน้อยกว่า enoxaparin แต่ fondaparinux พบลิ่มเลือดในสายสวนเพิ่มขึ้น 3 เท่า ดังนั้นผู้ป่วยที่จะฉีดสีและใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจต่อ ควรให้เฮปาริน 60 ยูนิต/กก. ระหว่างทำบอลลูนด้วย การใช้ factor Xa inhibitor มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติ heparin induced thrombocytopenia

3.4 Direct thrombin inhibitor

ออกฤทธิ์โดยจับกับ thrombin โดยตรงทั้งที่เป็น free thrombin ในกระแสเลือดและที่จับตัวเป็นลิ่ม (clot bound thrombin) การศึกษา ACUITY trial[34] พบว่าเมื่อเปรียบเทียบการใช้ 1) direct thrombin inhibitor (bivalirudin) และ GP IIb/IIIa กับ 2) เฮปารินและ GP IIb/IIIa หรือ 3) direct thrombin inhibitor ในผู้ป่วย ACS พบว่าการใช้ direct thrombin inhibitor มีผลการรักษาเท่ากับเฮปารินและ GP IIb/IIIa แต่เกิดเลือดออกน้อยกว่า

เอกสารอ้างอิง

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007;28:2525-38.
2. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. N Engl J Med 1980;303:897-902.
3. de Feyter PJ, van den Brand M, Serruys PW, Wijns W. Early angiography after myocardial infarction: what have we learned? Am Heart J 1985;109:194-9.
4. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS, Spores J, Eugster GS, Judge TP, et al. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. N Engl J Med 1986; 315:417-23.
5. Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit coronary lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest. Results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIA) Trial. Circulation 1993;87:38-52.
6. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. Lancet 2003; 361:847-58.
7. Dahlback B. Blood coagulation. Lancet 2000;355:1627-32.
8. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. N Engl J Med 1999;340:1555-64.
9. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. Lancet 1996;348:771-5.
10. Mauri F, Gasparini M, Barbonaglia L, Santoro E, Grazia Franzosi M, Tognoni G, et al. Prognostic significance of the extent of myocardial injury in acute myocardial infarction treated by streptokinase (the GISSI trial). Am J Cardiol 1989;63:1291-5.
11. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. N Engl J Med 1996;335:1333-41.
12. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996;335:1342-9.
13. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Ladenson JH, Destro A, Baccos D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. Circulation 1997;95:2053-9.
14. White HD. Higher sensitivity troponin levels in the community: What do they mean and how will the diagnosis of myocardial infarction be made? Am Heart J 2010;933-36.
15. Zeymer U, Tebbe U, Essen R, Haarmann W, Neuhaus KL. Influence of time to treatment on early infarct-related artery patency after different thrombolytic regimens. ALKK-Study Group. Am Heart J 1999;137:34-8.
16. Wongpraparut N, Chotinaiwattarakul C, Panchavinnin P, Tresukosol D, Phankingthongkum R, Tungsubutra W, et al. First

medical contact to device time in the National Percutaneous Coronary Intervention (PCI) registry. J Med Assoc Thai 2014.
17. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. Circulation 2006;114:2019-25.
18. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. JAMA 2001;285:190-2.
19. Krumholz HM, Pasternak RC, Weinstein MC, Friesinger GC, Ridker PM, Tosteson AN, et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with streptokinase in elderly patients with suspected acute myocardial infarction. N Engl J Med 1992;327:7-13.
20. Magid DJ, Calonge BN, Rumsfeld JS, Canto JG, Frederick PD, Every NR, et al. Relation between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute MI treated with primary angioplasty vs thrombolytic therapy. JAMA 2000; 284:3131-8.
21. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2013;368: 1379-87.
22. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/ non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000;284:835-42.
23. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86.
24. Schror K. The basic pharmacology of ticlopidine and clopidogrel. Platelets 1993;4:252- 61.
25. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb X, et al. Prasugrel versus colpidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006;354: 1706-17.
26. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Geld C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in`patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361:1045-57.
27. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, Pouleur H, Salem D, Kostis J, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. Lancet 1992; 340:1173-8.
28. Rutherford JD, Pfeffer MA, Moye LA, Davis BR, Flaker GC, Kowey PR, et al. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. SAVE Investigators. Circulation 1994; 90:1731-8.
29. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Circulation 1998;97:2202-12.
30. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003;349:1893-906.
31. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-21.
32. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. JAMA 1996; 276:811-5.
33. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006;354:1464-76.
34. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006;355:2203-16.

7 Chronic Stable Angina

ณัฐวุฒิ วงษ์ประภารัตน์

บทนำ

โรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease, IHD) เป็นโรคที่เกิดจากผนังหลอดเลือดหัวใจตีบจาก atherosclerosis เป็นส่วนใหญ่ แต่อาจเกิดจากเหตุอื่นๆ เช่น coronary artery spasm หรือภาวะอื่นที่ทำให้เลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ เช่น ภาวะโลหิตจางรุนแรง เป็นต้น IHD ประกอบด้วยกลุ่มโรคหลักๆ ดังนี้

1. โรคหลอดเลือดหัวใจแบบไม่มีอาการ (asymptomatic)
2. ภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเรื้อรัง (chronic stable angina)
3. ภาวะหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ซึ่งยังแบ่งย่อยออกเป็น 3 กลุ่มโรค ได้แก่
   - ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI)
   - Non ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI)
   - Unstable angina (UA)
4. Ischemic cardiomyopathy
5. Sudden cardiac death

ในบทนี้จะกล่าวถึง ภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเรื้อรัง (chronic stable angina) เท่านั้น

คำจำกัดความ

Angina pectoris หมายถึงกลุ่มอาการที่ผู้ป่วยมีอาการเจ็บแน่นกลางอก อาจมีร้าวไปกราม แขนซ้าย ไหล่ซ้าย อาการเป็นเพิ่มขึ้นเมื่อออกกำลังและลดลงเมื่อหยุดพักหรืออมยาไนโตรกลีเซอรีนในระหว่างมีการแน่นหน้าอก อาจมีอาการใจสั่น เหงื่อออกร่วมด้วย angina pectoris มักพบในผู้ป่วยหลอดเลือดหัวใจตีบ แต่อาจพบในโรคอื่น เช่น โรคลิ้นหัวใจเอออร์ติกตีบ, hypertrophic cardiomyopathy และ coronary artery spasm ซึ่งไม่มีการตีบของหลอดเลือดหัวใจเลยก็ได้ angina pectoris แบ่งเป็น stable angina และ unstable angina[1] โดย

Stable angina pectoris หรือ *chronic stable angina* ได้แก่ อาการเจ็บหน้าอกแบบ angina ที่อาการไม่ได้เป็นมากขึ้น (stable pattern) ทั้งในความรุนแรง ความถี่ ระยะเวลาที่เจ็บหรือปัจจัยกระตุ้น มีอาการมาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 60 วัน

Unstable angina อาการเจ็บหน้าอกจะมีการเปลี่ยนแปลงทั้งในความรุนแรง ความถี่ ระยะเวลาที่เจ็บ หรือเกิดอาการเจ็บหน้าอกขึ้นมาใหม่ในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติเจ็บหน้าอกมาก่อน หรืออาการเจ็บหน้าอกเป็นขณะพัก (angina at rest) เนื่องจาก unstable angina มีพยาธิสรีรวิทยาการเกิดโรคแบบ acute coronary syndromes จึงขอแยกกล่าวถึง unstable angina ในบทที่ 6 *Acute coronary syndrome*

พยาธิสรีรวิทยา

Angina pectoris เกิดจากความไม่สมดุลระหว่างความต้องการออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจกับปริมาณเลือดที่มาเลี้ยง

ปริมาณเลือดเลี้ยงหัวใจลดลง

ส่วนใหญ่เกิดจากการตีบของหลอดเลือดหัวใจ epicardial แต่ในส่วนน้อยอาจเกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดส่วนปลายโดยไม่มีการตีบของหลอดเลือดหัวใจ epicardial (microvascular dysfunction) ในภาวะปกติเมื่อมีการออกกำลังหรือมีความต้องการออกซิเจนที่เพิ่มมากขึ้น หลอดเลือดส่วนปลายระดับ arteriole จะมีการขยายทำให้มีการเพิ่มปริมาณการไหลเวียนของเลือดได้ 3-5 เท่าสรีรวิทยานี้คือภาวะปกติของ coronary flow reserve[2] ทำให้เกิดความสมดุลระหว่างความต้องการออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจกับปริมาณเลือดที่มาเลี้ยง แต่เมื่อผู้ป่วยออกกำลังหรือมีความต้องการออกซิเจนที่เพิ่มมากขึ้น หลอดเลือดส่วนปลายระดับ arteriole ที่มีการขยายอย่างเต็มที่แล้วจึงไม่สามารถเพิ่มเลือดไหลเวียนได้อีก เกิดความไม่สมดุลระหว่างความต้องการออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจกับปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงทำให้เกิดการเจ็บหน้าอกเมื่อออกกำลัง และอาการหายไปเมื่อหยุดพัก (**ภาพ**

ที่ 7.1)

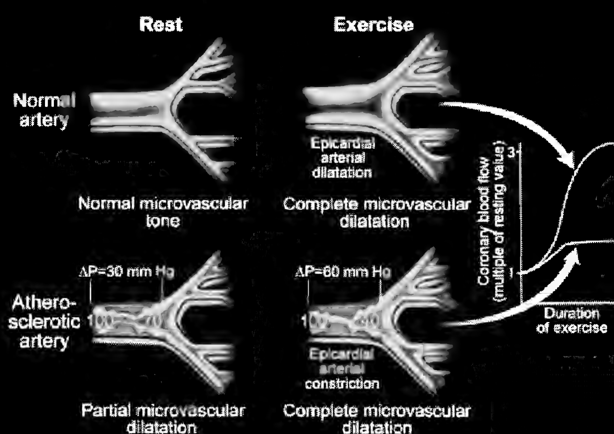
ความต้องการออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มมากขึ้น

อาจเกิดจากมีการหนาของกล้ามเนื้อหัวใจจากโรคลิ้นหัวใจเอออร์ติกตีบ hypertrophic cardiomyopathy หรือภาวะอื่นๆ ที่ทำให้หัวใจต้องบีบตัวเร็วและแรงขึ้น เช่น ไข้สูง ไทรอยด์เป็นพิษ โลหิตจางมากๆ เป็นต้น

อาการแสดง

ประวัติเป็นสิ่งสำคัญที่สุดในการวินิจฉัยและแยกโรค ควรซักประวัติการเจ็บหน้าอกให้ครบ 7 ข้อ ได้แก่

1. ลักษณะการเจ็บหน้าอก
2. ตำแหน่งที่มีการเจ็บหน้าอก
3. ตำแหน่งที่ร้าวไป



ภาพที่ 7.1 การควบคุมการไหลเวียนของเลือดในภาวะปกติและภาวะที่มีการตีบของหลอดเลือดหัวใจ epicardial (จาก Robert F Wilson, NEJM 1996; 334:1735-37)

4. การเจ็บหน้าอกมีขึ้นฉับพลันหรือค่อยเป็นค่อยไป
5. ปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดอาการและปัจจัยที่ทำให้อาการทุเลา
6. ระยะเวลาของการเจ็บหน้าอกแต่ละครั้ง
7. อาการร่วมที่อาจมีด้วย ได้แก่ เหนื่อย เหงื่อแตก ใจสั่น คลื่นไส้ อาเจียน

Typical angina pectoris จะเป็นการเจ็บจุกแน่นกลางหน้าอก เป็นเวลา 5-15 นาที อาจมีร้าวไปกรามแขนซ้าย ไหล่ซ้าย อาการเป็นเพิ่มขึ้นเมื่อออกกำลัง และลดลงเมื่อหยุดพักหรืออมยาไนโตรกลีเซอรีน ระหว่างเจ็บหน้าอกอาจพบอาการใจสั่น เหงื่อออกร่วมด้วย

การเจ็บหน้าอกที่มีลักษณะบางข้อแต่ไม่ครบ จะจัดอยู่ในกลุ่ม atypical angina หรือ noncardiac chest pain ตามเกณฑ์ใน **ตารางที่ 7.1**[3] นอกจากนี้ควรประเมินความรุนแรงของการเจ็บหน้าอกตาม Canadian Cardiovascular Society criteria (CCS, **ตารางที่ 7.2**)[4] และถาม

ตารางที่ 7.1 การจำแนกชนิดของ chest pain (จาก Diamond GA et al. J Am Coll Cardiol 1983; 1: 444-55)

Typical angina
• Substernal chest discomfort with a characteristic quality and duration
• Provoked by exertion or emotional stress
• Relieved by rest or NTG
Atypical angina
• มีเกณฑ์ของ typical angina เพียง 2 ข้อ
Non cardiac chest pain
• มีเกณฑ์ของ typical angina เพียง 0-1 ข้อ

ตารางที่ 7.2 Grading of angina pectoris by Canadian Cardiovascular Society Classification (จาก Campeau L et al. J Circulation 1976; 54: 522-23)

Class I	Ordinary physical activity does not cause angina, such as walking or climbing stairs. Angina occurs with strenuous activity or with rapid or prolonged exertion at work or recreation.
Class II	Slight limitation of ordinary activity. Angina occurs on walking or climbing stairs rapidly, walking uphill, walking or stair climbing after meals, or in cold, or in wind, or under emotional stress, or only during the few hours after awakening. Angina occurs on walking more than two blocks on the level and climbing more than one flight of ordinary stairs at a normal pace and in normal condition.
Class III	Marked limitations of ordinary physical activity. Angina occurs on walking one to two blocks on the level and climbing one flight of stairs in normal conditions and at a normal pace.
Class IV	Inability to carry on any physical activity without discomfort; anginal symptoms may be present at rest.

ตารางที่ 7.3 Pretest Likelihood of CAD* (จาก Combined Diamond/Forrester and CASS Data)[5,6]

Age (Years)	Non cardiac chest pain		Atypical angina		Typical angina	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women
30-39	4	2	34	12	76	26
40-49	13	3	51	22	87	55
50-59	20	7	65	31	93	73
60-69	27	14	72	51	94	86

*ตัวเลขแสดงถึงโอกาสพบ significant CAD เมื่อฉีดสีหลอดเลือด

ประวัติปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น การสูบบุหรี่ ไขมันในเลือดสูง โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และประวัติโรคหัวใจในครอบครัวด้วย

การตรวจร่างกาย

โดยทั่วไปมักอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่บางครั้งการตรวจร่างกายจะช่วยบอกสาเหตุจากโรคอื่นที่มีอาการแสดงคล้ายกัน โรคลิ้นหัวใจเอออร์ติกตีบ และ hypertrophic cardiomyopathy

ความน่าจะเป็นของการเจ็บหน้าอกจาก Chronic Stable Angina

หลังจากซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียดแล้ว แพทย์สามารถประเมินความน่าจะเป็นของการเจ็บหน้าอกว่าเกิดจากโรคหลอดเลือดหัวใจหรือไม่โดยประเมินว่าการเจ็บหน้าอกเป็น typical angina, atypical angina หรือ noncardiac chest pain ร่วมกับประวัติปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจ อายุ และเพศ (**ตารางที่ 7.3**)[5,6]

การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการสืบค้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

เป็นการตรวจหาโรคร่วมที่เป็นปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ fasting blood glucose, lipid profile (total cholesterol, HDL, LDL, triglyceride) รวมทั้งการตรวจหาปัจจัยที่เพิ่มความต้องการออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจเช่น ระดับฮีโมโกลบิน และ thyroid function test หากสงสัยภาวะไทรอยด์เป็นพิษ

การตรวจชนิด Noninvasive

1. คลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiography, EKG)

เป็นสิ่งที่ควรทำในผู้ป่วยที่มีการเจ็บแน่นหน้าอกถึงแม้ว่าผลการตรวจจะปกติมากกว่าครึ่ง และ EKG ที่ปกติก็ไม่อาจตัดภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบออกไปได้ อย่างไรก็ตาม การตรวจพบความผิดปกติเช่น Q wave ทำให้ความน่าจะเป็นของการเจ็บหน้าอกว่าน่าจะเป็นจาก chronic stable angina มากขึ้น

หากตรวจ EKG ขณะผู้ป่วยมีการเจ็บหน้าอกอยู่ อาจพบการเปลี่ยนแปลงของ ST-T segment ซึ่งบ่งถึงหัวใจขาดเลือด

2. ภาพรังสีทรวงอก

มักปกติ แต่ถ้าพบหัวใจโตอาจช่วยยืนยันประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจในอดีต ความกว้างที่ผิดปรกติของ mediastinum อาจทำให้นึกถึง aortic dissection มากขึ้น

3. Exercise stress test (EST)

จะช่วยในการวินิจฉัยอย่างยิ่งหากความน่าจะเป็นเบื้องต้นว่าจะเป็นจากโรคหลอดเลือดหัวใจตีบอยู่ที่ใกล้เคียงร้อยละ 50 (**ตารางที่ 7.3**) เพราะหากความน่าจะเป็นเบื้องต้นว่าจะเป็นจากโรคหลอดเลือดหัวใจตีบต่ำมาก การทำ EST คงไม่ช่วยเพราะถึงแม้ผล EST เป็นบวกความน่าจะเป็นก็คงยังต่ำเช่นเดิม ในทางกลับกันหากความน่าจะเป็นเบื้องต้นสูงมาก อาจข้ามไปทำการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจเลยเพราะถึงแม้ผล EST ออกมาเป็นลบความน่าจะเป็นก็คงยังสูงเช่นเดิม

การเปลี่ยนแปลงของ EKG ที่ถือว่าผิดปกติ ได้แก่ horizontal หรือ downsloping ST-segment depression ≥ 1 มม. หรือ ST-segment elevation ระหว่างวิ่งหรือขณะหยุดพัก EST มีความไวในการวินิจฉัยโรค CAD ร้อยละ 50-68 และความจำเพาะร้อยละ 77-90

การแปลผลอาจผิดพลาดได้หาก EKG มีความผิดปกติก่อนทำ เช่น มี left bundle branch block, left ventricular hypertrophy หรือ มี ST-T segment depression อยู่เดิม

4. Stress imaging study

ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ของ EST แต่ไม่สามารถทำได้ไม่ว่าจะเป็นจากสภาพร่างกายหรือมี EKG ผิดปกติก่อนทำ การทำ stress imaging study ไม่ว่าจะเป็น exercise หรือ dobutamine stress echocardiogram, exercise หรือ adenosine stress myocardial perfusion (nuclear หรือ MRI) ก็อาจช่วยในการวินิจฉัยได้

การตรวจชนิด Invasive

ได้แก่ การทำ coronary angiography (CAG)

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Chronic Stable Angina

การป้องกัน ACS และการตาย

1. ยาต้านเกล็ดเลือด

1.1 แอสไพริน พบว่าขนาดของแอสไพรินที่มากกว่า 75 มก. ไม่มีความแตกต่างในการลดการเกิดหัวใจขาดเลือด แต่ขนาดยาแอสไพรินที่สูงกว่า 300 มก. จะเพิ่มความเสี่ยงการเกิดเลือดออก ดังนั้นจึงแนะนำให้ให้แอสไพริน 75-162 มก. ต่อวัน

1.2 Ticlopidine และ clopidogrel การใช้ clopidogrel มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยไม่สามารถทานแอสไพรินได้ เช่น มีผลไม่พึงประสงค์ของยาแอสไพริน เช่น เลือดออกในทางเดินอาหาร หรือมีโรคกระเพาะจากยาแอสไพริน การใช้ clopidogrel ร่วมกับแอสไพรินมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงหรือผู้ป่วยหลังรับการใส่ขดลวด

2. Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-I) และ angiotensin receptor blocker (ARB)

3. ยาลดไขมันกลุ่ม statin

การลดอาการเจ็บหน้าอก

1. การใช้ยา

1.1 Beta-blocker ลดการออกฤทธิ์ของ catecholamine ช่วยลดการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจรวมทั้งลดอัตราการเต้นของหัวใจ ช่วยลดความต้องการออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจ การลดอัตราการเต้นของหัวใจจะช่วยเพิ่มระยะเวลาช่วงไดแอสโตลี ทำให้เลือดไหลไปที่หลอดเลือดหัวใจมากขึ้น ยาที่ใช้ ได้แก่ metoprolol, propranolol, atenolol and carvedilol

1.2 Calcium channel blocker (CCB) ช่วยลด cell transmembrane inward calcium flux ซึ่งช่วยลดการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจและหลอดเลือด อาจใช้ในผู้ป่วยที่ยังมีอาการเจ็บแน่นหน้าอกถึงแม้ว่าจะได้รับไนเตรตและ beta-blocker เพียงพอแล้ว โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่สงสัยว่าอาการเจ็บแน่นหน้าอกเกิดจาก coronary spasm

1.3 ไนเตรต ทำให้เกิดการขยายตัวของทั้งหลอดเลือดดำและแดง (ดำ > แดง) จึงลด preload, ลด LV volumeme, ลดการใช้ออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจ และการขยายหลอดเลือดแดงโคโรนารี

แนวทางการเลือกใช้ยาในกลุ่มนี้นั้น ควรใช้ beta-blocker เป็นลำดับแรกถ้าไม่มีข้อห้าม เนื่องจากสามารถลดอัตราตายในผู้ป่วยที่เคยมี AMI ถ้าผู้ป่วยมีข้อห้ามหรือเกิดผลข้างเคียงจาก beta-blocker หรือยังมีอาการเจ็บหน้าอกอยู่ขณะได้ beta-blocker ก็ควรให้ยากลุ่ม CCB แทนหรือให้ร่วมกัน ถ้าผู้ป่วยมีข้อห้ามของ CCB หรือเกิดผลข้างเคียงหรือยังมีอาการเจ็บหน้าอกอยู่ควรใช้ยาไนเตรตชนิดออกฤทธิ์ยาว

2. Revascularization

ได้แก่ การทำ percutaneous coronary intervention (PCI) หรือการผ่าตัดทำ coronary artery bypass graft (CABG) ควรพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยเพื่อการทำ revascularization เมื่อผู้ป่วยมีอาการ angina ที่รุนแรง CCS class III หรือ IV ที่ไม่สามารถคุมอาการได้ด้วยยา การพิจารณาเลือก PCI หรือ CABG นั้นขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่ อายุผู้ป่วย, ความรุนแรงของอาการ, จำนวนและลักษณะหลอดเลือดโคโรนารีที่ตีบ, left-ventricular systolic function, โรคร่วม และความต้องการของผู้ป่วย ในผู้ป่วยที่หลอดเลือด left main coronary artery ตีบ ≥ ร้อยละ 50 หรือมี 2 - vessel หรือ 3-vessel disease ร่วมกับมี proximal left anterior descending artery ตีบ ≥ ร้อยละ 70 ร่วมกับ LVEF < ร้อยละ 40 ควรได้รับการทำ CABG เพื่อลดอัตราตาย

ถ้าผู้ป่วยมี 1-vessel หรือ 2- vessel disease การรักษาด้วย PCI มักได้ผลดี ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable

angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of the Patients with Unstable Angina). 2002.
2. Wilson RF. Assessing the severity of coronary artery stenosis. N Engl J Med 1996; 334:1735-37.
3. Diamond GA, Staniloff HM, Forrester JS, Pollock BH, Swan HJ. Computer-assisted diagnosis in the noninvasive evaluation of patients with suspected coronary disease. J Am Coll Cardiol 1983;1:444-55.
4. Campeau L. Grading of angina pectoris [letter]. Circulation 1976;54:522-3.
5. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. N Engl J Med 1979;300:1350-8
6. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). Circulation 1981;64:360-7.

8 Congestive Heart Failure

อดิศักดิ์ มณีไสย

บทนำ

ภาวะหัวใจวาย (congestive heart failure, CHF) เป็นกลุ่มอาการซึ่งมีสาเหตุจากความผิดปกติของโครงสร้างหรือการทำหน้าที่ของหัวใจก็ได้ มีผลทำให้หัวใจไม่สามารถสูบฉีดเลือดไปเลี้ยงร่างกาย และ/หรือรับเลือดกลับเข้าสู่หัวใจได้ตามปกติ โดยภาวะหัวใจวายไม่ใช่โรค การรักษาจึงประกอบด้วยการหาสาเหตุ การลดอาการ และการรักษาโรคที่เป็นสาเหตุร่วมกันไป

เกณฑ์การวินิจฉัย

ใช้ Framingham criteria (**ตารางที่ 8.1**) โดยต้องมี 2 major criteria หรือ 1 major criterion + 2 minor criteria ส่วนแนวทางสืบค้นผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีภาวะหัวใจวาย แสดงใน **ภาพที่ 8.1**

ระยะและการจำแนกความรุนแรง

แสดงใน **ตารางที่ 8.2**

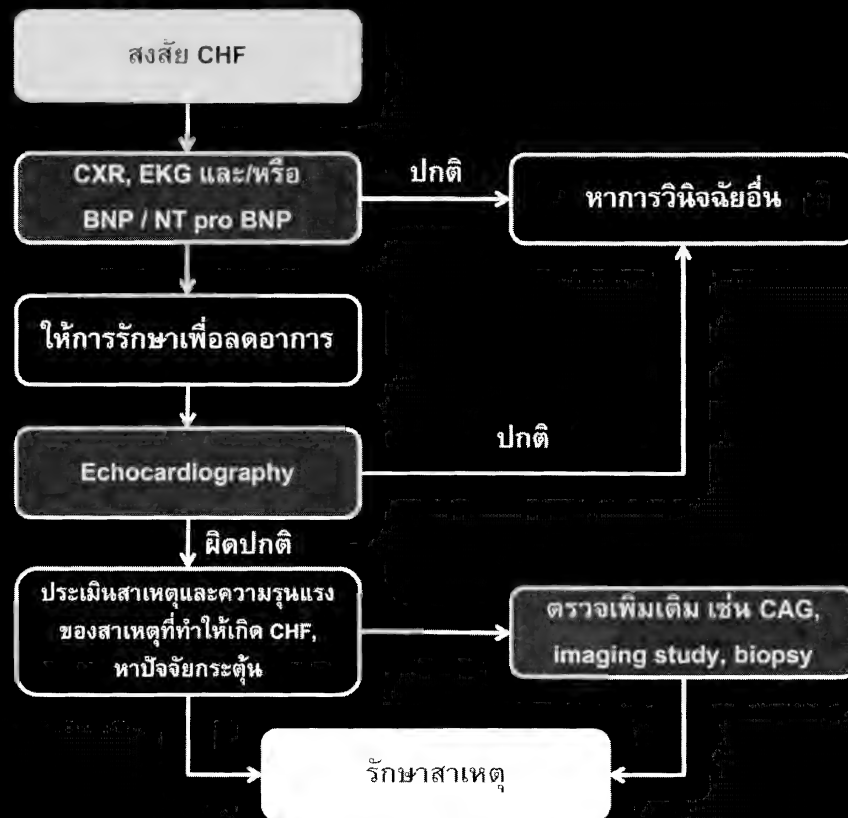
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

นอกจากการตรวจร่างการเพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยมีภาวะหัวใจวายและหาสาเหตุที่อาจบอกได้จากการตรวจร่างกายแล้วการส่งตรวจที่สำคัญประกอบด้วย

1. การตรวจเลือดครบ, ปัสสาวะ, อิเล็กโตรไลต์ (รวมทั้งแคลเซียมและแมกนีเซียม)
2. การทำงานของไต กลูโคส ไขมัน การทำงานของตับ และไทรอยด์
3. ภาพรังสีทรวงอก เพื่อประเมินขนาดหัวใจและ pulmonary congestion รวมถึงแยกโรคอื่นๆ ที่อาจทำให้มีอาการคล้ายภาวะหัวใจวาย เช่น constrictive pericarditis, pulmonary hypertension
4. Echocardiogram เพื่อประเมิน ventricular function, size, wall thickness, wall motion, และ valve function
5. การตรวจ biomarker ในกลุ่ม BNP หรือ N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) มีประโยชน์ในการสนับสนุนการวินิจฉัยภาวะหัวใจวายในบางรายที่การวินิจฉัยทางคลินิกไม่แน่นอน อย่างไรก็ดีมีโรคหลายอย่างที่ทำให้มีระดับ biomarker ดังกล่าวเพิ่มสูงขึ้นได้ (**ตารางที่ 8.3**)
6. Noninvasive imaging เพื่อวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดรวมถึง myocardial viability ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดและมาด้วยอาการหัวใจวายโดยไม่มีอาการเจ็บหน้าอก
7. Myocardial viability assessment ในผู้ป่วยโรค

ตารางที่ 8.1 Framingham criteria

Major criteria	Minor criteria
• Paroxysmal nocturnal dyspnea	• ขาบวมทั้งสองข้าง
• หลอดเลือดดำคอโป่ง	• ไอกลางคืน
• Crepitation	• เหนื่อยเวลาออกแรง
• ขนาดหัวใจจากภาพรังสีทรวงอกโตขึ้น	• ตับโต
• Acute pulmonary edema	• น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด
• S3 gallop	• Vital capacity ลดลง 1 ใน 3 จากสูงสุด
• CVP สูง (>16 ซม. น้ำ)	• Tachycardia (ชีพจร > 120 ครั้ง/นาที)
• Hepatojugular reflux	
• น้ำหนักลด > 4.5 กก. ใน 5 วันหลังจากรักษา	



ภาพที่ 8.1 แนวทางสืบค้นผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีภาวะหัวใจวาย

ตารางที่ 8.2 การแบ่งระยะและการจำแนกความรุนแรงของภาวะหัวใจวาย

ACCF/AHA stages of HF		NYHA functional classification	
A	At high risk for HF but without structural heart disease or symptoms of HF	None	
B	Structural heart disease but without signs or symptoms of HF	I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause symptoms of HF
C	Structural heart disease with prior or current symptoms of HF	I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause symptoms of HF
		II	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in symptoms of HF
		III	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary activity causes symptoms of HF
		IV	Unable to carry on any physical activity without symptoms of HF, or symptoms of HF at rest
D	Refractory HF requiring specialized intervention		

หลอดเลือดหัวใจที่มีแผนการจะทำ revascularization

การรักษาด้วยยา

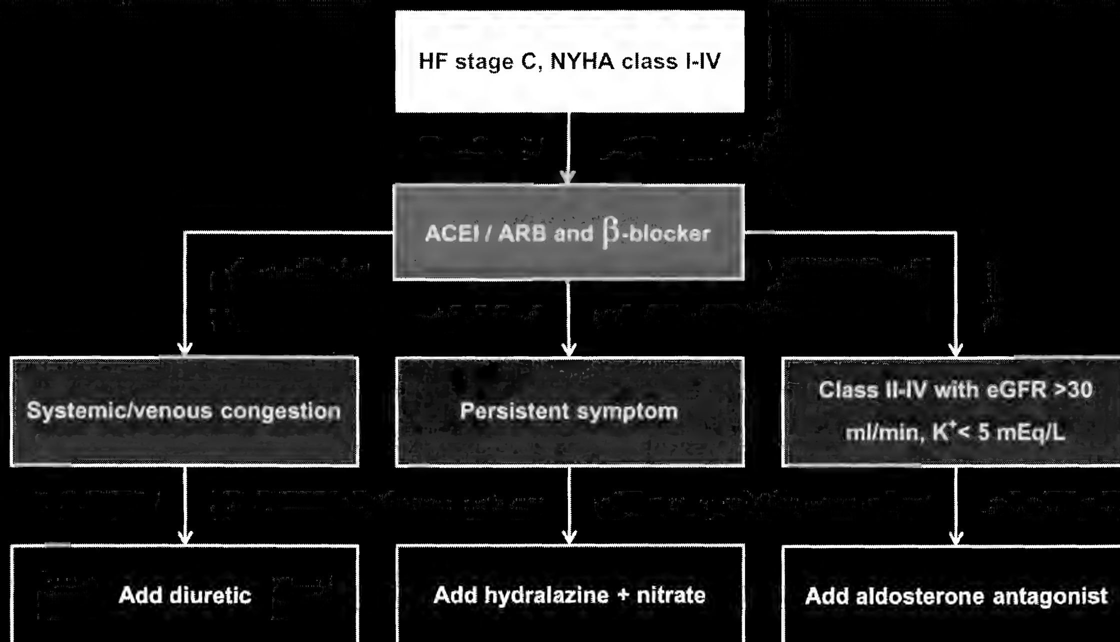
แนวทางการรักษาภาวะหัวใจวายหลักเป็นการใช้ยา ซึ่งมีหลักการคือ การให้ neurohormonal blocking agent หลายชนิดรวมกันดัง **ภาพที่ 8.2**

1. ยาขับปัสสาวะ

เป็นยาที่ใช้เพื่อลดอาการของผู้ป่วยในระยะแรก แต่ diuretic ชนิด furosemide และ thiazide ไม่มีข้อมูลในแง่

ตารางที่ 8.3 สาเหตุที่ทำให้ BNP, NT-pro BNP เพิ่มสูงขึ้นได้

โรคหัวใจ	โรคหรือภาวะอื่น ๆ
หัวใจวาย รวมทั้ง RV syndrome	อายุมาก
Acute coronary syndrome	ซีด
โรคกล้ามเนื้อหัวใจ รวมทั้งหัวใจโต	ไตวาย
Valvular heart disease	โรคปอด เช่น OSA, severe pneumonia, pulmonary hypertension
Pericardial disease	ผู้ป่วยวิกฤต
Atrial fibrillation	Sepsis
Myocarditis	Severe burn
หลังการผ่าตัดหัวใจ	สาเหตุทาง toxic-metabolic รวมทั้งยาเคมีบำบัด
หลัง cardioversion	



ภาพที่ 8.2 แนวทางการรักษาภาวะหัวใจวาย

การลดอัตราการตาย แต่เป็นยาหลักในผู้ป่วยที่อาการ congestive symptom ไม่ว่าจะเป็นกลุ่ม low หรือ preserved LVEF โดยเฉพาะในสภาวะที่มี systemic และ venous congestion

ยากลุ่มนี้แบ่งได้เป็น 3 ประเภทตามกลไกการออกฤทธิ์คือ loop diuretic, thiazide และ potassium-sparing diuretic เช่น spironolactone และ eplerenone ขนาดที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยแสดงใน **ตารางที่ 8.4** ถ้าจำเป็นต้องใช้ในระยะยาวแนะนำให้ใช้ยากลุ่มนี้ร่วมกับยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) และ/หรือ β - blocker

การใช้ยากลุ่ม potassium-sparing diuretic มีข้อบ่งชี้สำคัญในผู้ป่วย NYHA class II-IV และ LVEF ≤ 35% โดยระดับซีรั่มครีอะตินีน < 2.5 มก./ดล. ในผู้ชาย หรือ < 2.0 มก./ดล. ในผู้หญิง และควรตรวจโปแตสเซียมและครีอะตินีนทุก 5-7 วันหลังจากเริ่มให้ยาหรือมีการปรับขนาดยา เมื่อระดับการทำงานของไตและระดับโปแตสเซียมคงที่แล้วควรตรวจวัดโปแตสเซียมและครีอะตินีนทุก 3-6 เดือน ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา spironolactone ในผู้ป่วยที่มีระดับโปแตสเซียมในเลือด > 5 mEq/L หรือครีอะตินีน > 2.5 มก./ดล. ขนาดยาที่แนะนำแสดงใน **ตารางที่ 8.5**

การใช้ยากลุ่ม spironolactone มีข้อบ่งชี้แตกต่างจากการให้ยาขับปัสสาวะกลุ่มอื่นคือ เป็นการให้ยาในแง่ neurohormonal ในผู้ป่วย NYHA class II-IV ที่มี EF

ตารางที่ 8.4 ขนาดยาขับปัสสาวะที่ใช้ในภาวะหัวใจวาย

ยา	ขนาดเริ่มต้น	ขนาดสูงสุดต่อวัน	ผลข้างเคียง
Furosemide	20-40 มก. วันละ 1-2 ครั้ง	250-500 มก.	Hypokalemia, Hypomagnesemia, Hyponatremia
HCTZ	25 มก. วันละครั้ง	50 มก.	Hypokalemia, Hypomagnesemia, Hyponatremia

ตารางที่ 8.5 ขนาดยา spironolactone

eGFR	>50 มล./นาที	30-49 มล./นาที
Initial dose	12.5-25 มก. วันละครั้ง	12.5 มก. วันละครั้งหรือเว้นวัน
Maintenance dose	25 มก. วันละครั้ง	12.5 มก. วันละครั้ง

ตารางที่ 8.6 ขนาดยา ACEI, ARB และ β-blocker ที่ใช้ในภาวะหัวใจวาย

ยา	ขนาดเริ่มต้น	ขนาดเป้าหมาย
ACEI		
Captopril	6.25 มก. วันละ 3 ครั้ง	50 มก. วันละ 3 ครั้ง
Enalapril	2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง	10-20 มก. วันละ 2 ครั้ง
Ramipril	2.5 มก. วันละครั้ง	5 มก. วันละ 2 ครั้ง
ARB		
Candesartan	4-8 มก. วันละครั้ง	32 มก. วันละครั้ง
Valsartan	40 มก. วันละ 2 ครั้ง	160 มก. วันละ 2 ครั้ง
Losartan	50 มก. วันละครั้ง	150 มก. วันละครั้ง
β-blocker		
Bisoprolol	1.25 มก. วันละครั้ง	10 มก. วันละครั้ง
Carvedilol	3.125 มก. วันละ 2 ครั้ง	25-50 มก. วันละ 2 ครั้ง
Metoprolol	12.5/25 มก. วันละครั้ง	200 มก. วันละครั้ง
Nebivolol	1.25 มก. วันละครั้ง	10 มก. วันละครั้ง

≤ 35% หลังจากที่ได้รับ ACEI/ARB และ β-blocker โดยมีผลลดการนอนโรงพยาบาลและการเสียชีวิตได้

2. ACEI และ ARB

เมื่อเกิดภาวะหัวใจวาย จะมีการกระตุ้น neuro-hormonal system ที่สำคัญคือ RAS ซึ่งยาที่ใช้ยับยั้ง system นี้ในเวชปฏิบัติคือกลุ่ม ACEI/ARB โดยหลักการให้ยาประกอบด้วย

- ให้ใช้ ACEI เป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วยที่มี EF < 40-45% ทุกรายไม่ว่าจะมีอาการหรือไม่
- ให้เริ่ม ACEI ในผู้ป่วยหลังเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่มีอาการหรืออาการแสดงของภาวะหัวใจวาย
- ถ้ามี pulmonary congestion ควรให้ยาขับปัสสาวะก่อนเริ่ม ACEI และควรให้ ACEI ควบคู่กับยาขับปัสสาวะต่อไป
- ให้ปรับขนาด ACEI จนได้ขนาดสูงสุด ถึงแม้ว่าอาการดีขึ้นแล้ว
- สามารถใช้ ARB แทน ACEI ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนฤทธิ์ข้างเคียงของ ACEI
- ARB มีประสิทธิภาพใกล้เคียงหรือเทียบเท่ากับ ACEI
- ขนาดยาแสดงใน **ตารางที่ 8.6**

3. β - Blocker

นอกจากการกระตุ้นระบบ renin-angiotensin ใน

ผู้ป่วยหัวใจวายแล้วยังพบว่ามีระดับ norepinephrine สูงขึ้นซึ่งจะทำให้ peripheral vascular resistance สูงขึ้นเกิด apoptosis เกิด fibrosis รวมทั้งมี down regulation ของ β-adrenergic receptor และเกิด endothelial dysfunction ดังนั้นในการรักษาภาวะหัวใจวายที่มี LVEF ต่ำ ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับ β-blocker โดยใช้ได้ทั้งในผู้ป่วยที่มีสาเหตุจากหัวใจขาดเลือดหรือไม่ก็ได้ ผู้ป่วยที่มี congestive symptom ควรได้รับยาขับปัสสาวะและยากลุ่ม ACEI มาก่อน ยากลุ่ม β-blocker ที่ใช้ได้มี carvedilol, metoprolol, bisoprolol และ nebivolol โดยมีขนาดยาแสดงใน **ตารางที่ 8.6**

4. Digoxin

ผู้ป่วย left ventricular systolic dysfunction ที่เป็น sinus rhythm และได้รับยากลุ่ม ACEI, β- blocker ยาขับปัสสาวะ และ spironolactone แล้ว การใช้ digoxin ไม่มีผลลดอัตราตาย แต่สามารถลดโอกาสการเข้ารักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจวาย ดังนั้นการใช้ digoxin จึงมักจะเป็นยาที่ให้หลังจากที่ให้ β-blocker และ RAS blocker แล้วผู้ป่วยยังมีอาการ ส่วนผู้ป่วยที่มี atrial fibrillation นั้น การให้ digoxin ร่วมกับ β-blocker จะช่วยควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจได้ดีขึ้น จึงควรพิจารณาให้ยาตั้งแต่แรกด้วย

ขนาดที่ใช้ควรอยู่ระหว่าง 0.125-0.25 มก./วัน ถ้าการทำงานของไตเป็นปกติ และควรลดขนาดลงในผู้สูงอายุ หรือมีการทำงานของไตผิดปกติ ซึ่งอาจอยู่ระหว่าง 0.0625-0.125 มก. โดยปรับระดับ digoxin ในเลือดให้อยู่ประมาณ 0.5-0.9 นก./ดล.

9 Atrial Fibrillation

อดิศักดิ์ มณีไสย

บทนำ

Atrial fibrillation (AF) เป็น supraventricular tachyarrhythmia ที่มีการกระตุ้นเอเตรียมแบบกระจัดกระจายไม่เป็นระเบียบโดยมีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มีรูปร่างของ P wave หลายรูปแบบ มีความถี่เกินกว่า 350 ครั้ง/นาทีและไม่สม่ำเสมอ ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ด้วยอาการได้หลายรูปแบบ เช่น ใจสั่น เหนื่อยง่ายขึ้น หรือมาด้วยอาการแทรกซ้อน เช่น ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน หรือภาวะหัวใจวายในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจอยู่

การวินิจฉัย

- Irregular P wave ซึ่งพบได้ชัดใน lead II และ aVF
- ความถี่ของ P wave > 350 ครั้ง/นาที
- Irregular RR interval

กลไกการเกิด

ความผิดปกติของเนื้อเยื่อในเอเตรียมทั้งในแง่ของโครงสร้างและ electrophysiology ทำให้เกิดการสร้างสัญญาณผิดปกติและนำไปสู่การเกิด atrial fibrillation ซึ่งพยาธิสรีรวิทยานั้นมีได้หลายกลไกประกอบกัน ได้แก่

- ปัจจัยที่ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ atrial pressure เช่น ความดันโลหิตสูง, cardiomyopathy, โรคลิ้นหัวใจ
- กรรมพันธุ์
- การอักเสบ เช่น pericarditis
- โครงสร้างของเอเตรียมผิดปกติ เช่น infiltrative disease
- ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ
- การกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติ เช่น การติดเชื้อในกระแสเลือด หลังผ่าตัด

ชนิดของ AF

1. **First diagnosed AF** เป็น AF ที่พบครั้งแรกโดยไม่ทราบระยะเวลามาก่อน
2. **Paroxysmal AF** เป็น AF ที่กลับเป็น sinus rhythm ได้เอง ส่วนใหญ่กลับได้เองภายใน 7 วัน
3. **Persistent AF** เป็น AF ที่เกิดขึ้นต่อเนื่องนานเกิน 7 วัน หรือต้องรักษาด้วย medical / electrical cardioversion
4. **Permanent AF** เป็น AF ที่รักษาแล้วไม่สามารถคง sinus rhythm ได้หรือเป็น AF ที่แพทย์และผู้ป่วยตัดสินใจเลือกการรักษาด้วยการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ (rate control)

การสืบค้น

1. **การตรวจเลือด** ได้แก่ thyroid function test, CBC, serum creatinine เนื่องจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษอาจเป็นสาเหตุของ AF ได้โดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุที่อาจไม่พบอาการแสดงอื่นของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ, ตรวจดูภาวะซีด และการทำงานของไตเพื่อประเมินปัจจัยกระตุ้นให้การควบคุม AF ทำได้ยากขึ้น
2. **ภาพรังสีทรวงอก** เพื่อดูขนาดของหัวใจและความผิดปกติของปอด
3. **Echocardiogram** เพื่อตรวจว่ามีโรคหัวใจอื่นร่วมด้วยหรือไม่ และประเมิน LVEF ซึ่งใช้ประกอบการเลือกการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด
4. **Holter monitoring หรือ event recorder** ในกรณีที่สงสัย paroxysmal AF หรือในรายที่มี syncope และใช้ในการติดตามการรักษา เช่น หลังทำ AF ablation

การรักษา

การรักษา AF มีจุดประสงค์เพื่อลดอาการและภาวะแทรกซ้อน รวมถึงอัตราตาย ประกอบไปด้วยหัวข้อหลักดังนี้

1. การใช้ยาเพื่อควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจให้อยู่ในเกณฑ์ที่พอเหมาะทั้งขณะพักและออกกำลังกาย
2. การใช้ยาเพื่อควบคุมจังหวะของหัวใจ (rhythm control) เพื่อป้องกันไม่ให้เกิด AF ขึ้นมาใหม่
3. การใช้ยาเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดใน left atrium (LA) เพื่อป้องกันภาวะ systemic embolism
4. การทำ radiofrequency ablation เพื่อป้องกันการเกิด AF

Rhythm Control หรือ Rate Control

การตัดสินใจเลือก rhythm หรือ rate control ในผู้ป่วยนั้นควรพิจารณาเป็นรายๆ เนื่องจากข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาผู้ป่วย AF ด้วย rate control กับ rhythm control ในการศึกษาขนาดใหญ่ ได้แก่ AFFIRM study และ AF-CHF study (**ตารางที่ 9.1**) พบว่าได้ผลไม่ต่างกันในแง่อัตราตายในระยะยาว

ข้อพิจารณาหลักในการเลือกผู้ป่วยว่าจะใช้แนวทางใดในการรักษาควรพิจารณาถึง

1. ความรุนแรงของอาการ เป็นข้อบ่งชี้หลักว่าจะใช้ rate หรือ rhythm control ในผู้ป่วยเกือบทุกรายเมื่อได้รับการควบคุม heart rate เบื้องต้นจนได้ระดับ heart rate ที่ไม่เร็วมาก หากยังมีอาการมากการใช้ rhythm control ก็เป็นทางเลือกสำคัญ

2. ระยะเวลาของ AF ผู้ป่วยที่เป็น AF มานาน โดยเฉพาะกลุ่มที่มี remodeling อย่างมาก ขนาดเอเตรียมซ้ายโตมาก การเลือก rate control มักจะเหมาะสมกว่า ผู้ป่วยที่อายุน้อยมีแนวโน้มจะเลือก rhythm control มากกว่า

3. โรคร่วม ผู้ป่วยที่เกิด AF จากสาเหตุที่แก้ไขได้ เช่น ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ กล้ามเนื้อหัวใจตาย หลังผ่าตัด เมื่อสาเหตุตั้งต้นสามารถควบคุมได้ดีแล้วแต่ผู้ป่วยยังคงเป็น AF ควรเลือก rhythm control เพราะมีโอกาสสำเร็จสูง

ผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการให้ Rhythm Control

1. Paroxysmal AF
2. ผู้ป่วยอายุน้อยที่ไม่มีโรคหัวใจอื่นร่วมด้วย
3. ผู้ป่วยที่ใช้ rate control เต็มที่แล้วยังมีอาการมากอยู่
4. AF ชนิดที่รักษาให้หายได้ เช่น AF หลังผ่าตัด, ไทรอยด์เป็นพิษ, AF ที่เกิดตามหลังความเจ็บป่วยหนักที่รักษาดีแล้ว

ยาที่ใช้ทำ Medical Cardioversion

1. Amiodarone 5 มก./กก. หยดทางหลอดเลือดดำใน 1 ชม. ตามด้วยหยด 50 มก./ชม. ข้อดีของ amiodarone คือ ใช้ได้ในผู้ป่วยที่มี structural heart diseae

2. Flecainide ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มี LV systolic dysfunction และผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจ

- 2 มก./กก. ฉีดทางหลอดเลือดดำใน 10 นาที ในผู้ป่วยที่เป็น AF มาไม่นาน (< 24 ชม.) รูปแบบนี้ไม่มีในประเทศไทย
- 200-400 มก. รับประทาน (Pill-in-the-pocket approach)

3. Propafenone 2 มก./กก. ฉีดทางหลอดเลือดดำใน 10 นาที ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มี LV systolic dysfunction และผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจ

4. Ibutilide 1 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำใน 10 นาที ให้ซ้ำได้อีก 1 มก. ทางหลอดเลือดดำในเวลาอีก 10 นาที มีผลข้างเคียงที่รุนแรงได้คือ เกิด polymorphic ventricular tachycardia ดังนั้นต้อง monitor EKG ระหว่างและหลังให้ยานาน 4 ชม.

Cardioversion

ใช้พลังงานขนาด 120-200 จูล biphasic หรือ 200 จูล monophasic waveform

การให้ยาเพื่อป้องกันการกลับเป็น AF ซ้ำ

การให้ยาเพื่อป้องกัน AF recurrence ในระยะยาวแสดงใน **ตารางที่ 9.2**

การเลือกใช้ยาเพื่อ Rate Control

หลักการคือ ต้องการให้อัตราการเต้นของหัวใจขณะพัก <110 ครั้ง/นาที โดยยาที่ควรเลือกใช้มากที่สุด คือ ยาในกลุ่ม β-blocker หรือยาในกลุ่ม calcium channel blocker ชนิด nondihydropyridine

การใช้ digoxin มักไม่สามารถควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจช่วงออกกำลังได้ดี จึงมักต้องใช้ร่วมกับ β-blocker การใช้ digoxin ดังเดียวอาจใช้ได้ในผู้ป่วยที่มี physical activity น้อยและไม่สามารถใช้ β-blocker ได้ ส่วน amiodarone นั้นไม่ควรใช้เป็นลำดับแรก ยกเว้นแต่ผู้ป่วยที่มี

ตารางที่ 9.1 การศึกษาขนาดใหญ่เปรียบเทียบระหว่างการรักษา AF แบบ rhythm และ rate control

การศึกษา (ค.ศ.)	จำนวนผู้ป่วย	ชนิดของ AF	ผลลัพธ์ที่วัด	ผลการศึกษา
AFFIRM (2002)	4,060	Paroxysmal และ persistent	อัตราตาย	ไม่แตกต่างกัน
AF-CHF(2008)	1,376	Persistent ร่วมกับ LVEF < 35%	อัตราตาย	ไม่แตกต่างกัน

ภาวะหัวใจวายร่วมด้วยในขณะนั้น

ยาที่ใช้เป็น rate control ของ AF แสดงใน **ตารางที่ 9.3**

การให้ยาป้องกันลิ่มเลือดอุดตัน

ผู้ป่วย AF ที่มีลิ้นหัวใจเทียมหรือเป็นโรคลิ้นหัวใจรูมาติก เป็นกลุ่มเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolism) ควรได้รับการรักษาด้วย warfarin โดยมีเป้าหมายที่ระดับ INR 2-3 หรือ INR 2.5-3.5 ในผู้ป่วยที่เป็นลิ้นหัวใจเทียม

ส่วนผู้ป่วย AF ที่ไม่ใช่ 2 กรณีข้างต้นควรพิจารณาปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันโดยใช้ CHA2 DS2-VASc score ดังนี้

Major risk factor (2 คะแนน)

1. มีประวัติโรคหลอดเลือดสมอง, TIA หรือ systemic embolism

CVS

ตารางที่ 9.2 ยาที่ใช้ป้องกัน AF recurrence ในระยะยาว

ยา	ขนาดยา	ข้อห้าม
Flecainide	100-200 มก. วันละ 2 ครั้ง	โรคหัวใจขาดเลือด, LV dysfunction, CCr < 50 มล./นาที
Propafenone	150-300 มก. วันละ 3 ครั้ง	โรคหัวใจขาดเลือด, LV dysfunction
Sotalol	80-160 มก. วันละ 2 ครั้ง	หัวใจห้องซ้ายล่างโต, ภาวะหัวใจวาย, prolonged QT, CCr < 50 มล./นาที
Amiodarone	600 มก./วัน 4 สัปดาห์ ต่อด้วย 400 มก./วัน 4 สัปดาห์ หลังจากนั้น 200 มก.วัน	Long QT, สงสัย digitalis intoxication, ทำให้ INR ยาวขึ้น
Dronedarone	400 มก. วันละ 2 ครั้ง	ภาวะหัวใจวาย (NYHA Fc III-IV), CCr < 30 มล./นาที, permanent AF, หัวใจห้องซ้ายล่างโต

ตารางที่ 9.3 ยาที่ใช้เป็น rate control ของ AF และขนาดที่ใช้

ยา	ขนาดยาฉีด	ขนาดยารับประทาน
Propranolol	-	10-40 มก. วันละ 3-4 ครั้ง
Atenolol	-	25-100 มก. วันละครั้ง
Bisoprolol	-	2.5-10 มก. วันละ 1-2 ครั้ง
Diltiazem	0.25 มก./กก.	30-90 มก. วันละ 3 ครั้ง
Verapamil	5-10 มก.	40-80 มก. วันละ 3 ครั้ง
Amiodarone	5 มก./กก. ให้ใน 1 ชม.	100-200 มก. วันละครั้ง
Digoxin	0.25 มก. ทุก 2 ชม. สูงสุด 1 มก.	0.125-0.25 มก. วันละครั้ง

ตารางที่ 9.4 การเลือกชนิดยาป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันโดยดูตาม CHA2DS2-VASc score

Score	ความเสี่ยง	การรักษา	ข้อคำนึง
0	ต่ำ	ไม่ต้องให้ (หรือแอสไพริน)	ไม่ต้องให้ (หรือแอสไพริน 75-325 มก./วัน)
1	ปานกลาง	ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (หรือแอสไพริน)	1. Warfarin ให้ INR 2.0-3.0 2. แอสไพริน 75-325 มก./วัน ขึ้นกับผู้ป่วย 3. ยาต้านการแข็งตัวของเลือดใหม่ๆ เช่น dabigatran
≥ 2	สูง	ยาต้านการแข็งตัวของเลือด	1. Warfarin ให้ INR 2.0-3.0 2. ยาต้านการแข็งตัวของเลือดใหม่ๆ เช่น rivaroxaban, apixaban หรือ dabigatran

ตารางที่ 9.5 การปรับระดับยา NOAC ในผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องไต

Renal function	Dabigratan	Rivaroxaban	Apixaban
Normal/mild impairment	150 มก. วันละ 2 ครั้ง (CrCl > 30 มล./นาที)	20 มก. วันละครั้งพร้อมอาหารเย็น (CrCl > 50 มล./นาที)	2.5-5 มก. วันละ 2 ครั้ง
Moderate impairment	150 มก. วันละ 2 ครั้ง (CrCl > 30 มล./นาที)	15 มก. วันละครั้งพร้อมอาหารเย็น (CrCl 30-50 มล./นาที)	2.5-5 มก. วันละ 2 ครั้ง
Severe impairment	75 มก. วันละ 2 ครั้ง (CrCl 15-30 มล./นาที)	15 มก. วันละครั้งพร้อมอาหารเย็น (CrCl 15-30 มล./นาที)	ไม่มีคำแนะนำ
ESRD, dialysis	ไม่แนะนำ (CrCl < 15 มล./นาที)	ไม่แนะนำ (CrCl < 15 มล./นาที)	ไม่มีคำแนะนำ

2. อายุ ≥ 75 ปี

Clinically relevant non-major risk factor (1 คะแนน)

1. ภาวะหัวใจวาย หรือ moderate to severe left ventricular systolic dysfunction
2. ประวัติความดันโลหิตสูง
3. เบาหวาน
4. เพศหญิง
5. อายุ 65-74 ปี
6. โรคหลอดเลือด คือ กล้ามเนื้อหัวใจตาย, โรคหลอดเลือดส่วนปลาย, หรือมี aortic plaque

การเลือกชนิดยาป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันจาก CHA2DS2-VASc score แสดงใน**ตารางที่ 9.4**

ผู้ป่วยที่ควรได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด แต่ถ้าไม่สามารถให้ได้อาจให้แอสไพริน 75-100 มก./วัน ร่วมกับ clopidogrel 75 มก./วัน พบว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันด้อยกว่า warfarin แต่ดีกว่าการให้แอสไพรินเพียงอย่างเดียว

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดใหม่ ๆ

เนื่องจากการควบคุม warfarin ให้อยู่ในช่วงการรักษานั้นต้องอาศัยการเจาะระดับ INR และเมื่อระดับยาสูงเกินไปจะมีภาวะแทรกซ้อนสำคัญคือ เลือดออก ทำให้มีการพัฒนายาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานใหม่ๆ (new oral anticoagulant (NOAC) ซึ่งมียาที่ใช้ได้ใน AF อยู่ 3 ชนิดได้แก่

- Direct thrombin inhibitor ได้แก่ dabigatran
- Anti factor Xa ได้แก่ apixaban และ rivaroxaban

ข้อบ่งชี้หลักของการใช้ยาในกลุ่ม NOAC ได้แก่ ผู้ป่วยซึ่งไม่สามารถทำให้ได้ระดับ INR ที่พอเหมาะได้ โดยข้อมูลจากยาทั้งสามชนิดพบว่าสามารถลดการเกิด thromboembolic event ได้ใกล้เคียงหรือเหนือกว่า warfarin โดยเกิดเลือดออกน้อยกว่าหรือใกล้เคียงกับ warfarin โดยไม่ต้องติดตามระดับยา อย่างไรก็ดีข้อพึงระวังสำคัญคือการเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังซึ่งในปัจจุบันผู้ป่วยที่เป็นโรคไตวายเรื้อรังรุนแรงหรือระยะสุดท้ายนั้นยาที่ใช้ได้คือ warfarin ส่วนผู้ป่วยที่มีไตบกพร่องระดับน้อยถึงปานกลางนั้นต้องมีการปรับระดับยา NOAC ดัง **ตารางที่ 9.5**

10 Valvular Heart Disease

เมฑินี กิตติโพวานนท์

บทนำ

โรคลิ้นหัวใจ (valvular heart disease; VHD) เป็นปัญหาที่พบได้บ่อย ผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์เนื่องจากมีอาการผิดปกติ ตรวจร่างกายได้ยินเสียง heart murmur พบความผิดปกติจากภาพรังสีทรวงอกหรือจากการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนทั้งทางหน้าอก (transthoracic echocardiography, TTE) และทางหลอดอาหาร (transesophageal echocardiography, TEE) แพทย์ทุกคนสามารถวินิจฉัยและดูแลผู้ป่วยเบื้องต้นได้ถ้ามีความรู้ความเข้าใจ เมื่อเดือนมีนาคม พ.ศ. 2557 มีการตีพิมพ์แนวทางการรักษา VHD โดย ACC/AHA บทความนี้จะนำแนวทางการวินิจฉัยที่เคยมีมาและนำประเด็นต่างๆที่ได้รับการปรับปรุงล่าสุดมาสรุปเพื่อให้แพทย์สามารถวินิจฉัยได้ว่าเป็นโรคลิ้นหัวใจชนิดใด ตีบหรือรั่วที่ตำแหน่งใด สาเหตุจากอะไร สามารถประเมินความรุนแรงและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้

ก่อนแพทย์จะตัดสินใจให้การรักษาผู้ป่วย ควรพิจารณาปัจจัยที่ต่างๆ ที่สำคัญคือ

1. อาการ
2. ความรุนแรงของโรคลิ้นหัวใจ
3. การทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricle, LV) และล่างขวา (right ventricle, RV)
4. ความเปลี่ยนแปลงต่อแรงดันหลอดเลือดแดงปอด, stroke volume (SV) หรือ cardiac output (CO)
5. ความเปลี่ยนแปลงของจังหวะหัวใจ โดยเฉพาะเปลี่ยนจาก sinus rhythm เป็น atrial fibrillation (AF)

การแบ่งระยะของโรคลิ้นหัวใจ

ปัจจุบันแบ่งโรคลิ้นหัวใจเป็น 4 ระยะ เพื่อเป็นแนวทางในการรักษาและติดตามดังนี้

- A (at risk) ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคลิ้นหัวใจ
- B (progressive) ผู้ป่วยที่เป็นโรคลิ้นหัวใจ ความรุนแรงเล็กน้อยหรือปานกลางและยังไม่มีอาการ
- C (asymptomatic severe) ผู้ป่วยที่เป็นโรคลิ้นหัวใจรุนแรงแต่ยังไม่มีอาการ แบ่งออกเป็น 2 ระยะย่อย คือ
  - C1 ผู้ป่วยที่เป็นโรคลิ้นหัวใจรุนแรงแต่ยังไม่มีอาการและ LV หรือ RV ยังทำงานเป็นปกติ (compensated severe VHD)
  - C2 ผู้ป่วยที่เป็นโรคลิ้นหัวใจรุนแรงแต่ยังไม่มีอาการ และ LV หรือ RV ทำงานผิดปกติ (decompensated severe VHD)
- D (symptomatic severe) ผู้ป่วยที่มีอาการเนื่องจากเป็นโรคลิ้นหัวใจรุนแรง

ในรายที่เป็นโรคลิ้นหัวใจตีบรุนแรง (severe stenosis) ได้มีการแบ่งความรุนแรงเพิ่มเติมเป็น ตีบรุนแรงมาก (very severe) เพราะว่าพยากรณ์ของโรคจะแย่กว่ารายที่มีโรคลิ้นหัวใจรุนแรง

แนวทางการปฏิบัติของ ACC/AHA จะแบ่งระดับของคำแนะนำเป็น 4 ระดับคือ

ระดับ I หมายถึง สภาวะที่วิธีปฏิบัตินั้นๆมีหลักฐานที่เชื่อถือได้หรือยอมรับเป็นเอกฉันท์ว่ามีประโยชน์

ระดับ IIa หมายถึง สภาวะที่วิธีปฏิบัตินั้นๆมีหลักฐานที่เชื่อถือได้ และความเห็นของผู้เชี่ยวชาญยอมรับว่ามีประโยชน์มากกว่าโทษ

ระดับ IIb หมายถึง สภาวะที่วิธีปฏิบัตินั้นๆมีหลักฐานที่เชื่อถือได้ และความเห็นของผู้เชี่ยวชาญยอมรับว่าอาจมีประโยชน์ แต่น้อยกว่าระดับ IIa

ระดับ III หมายถึง สภาวะที่วิธีปฏิบัตินั้นๆมีหลักฐานที่เชื่อถือได้ หรือยอมรับทั่วกันว่าไม่มีประโยชน์ หรืออาจทำให้เกิดอันตรายในผู้ป่วยบางราย

หลักการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยและวางแผนการรักษา

1. **Transthoracic echocardiography (TTE)** จะตรวจในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นโรคลิ้นหัวใจในครั้งแรก เมื่อผู้ป่วยมีอาการมากขึ้น หรือการตรวจร่างกายเปลี่ยนแปลงไป เพื่อยืนยันการวินิจฉัย หาสาเหตุ ประเมินความรุนแรง วัดการทำงานของ RV และ LV เพื่อพยากรณ์โรคและวางแผนการรักษา TTE จำเป็นอย่างมากในการติดตามผู้ป่วยที่ยังไม่มีอาการและมีการทำงานของ LV ปกติ

(ผู้ป่วยในระยะ B และ C, ระดับ I)

ความถี่ในการตรวจ TTE แสดงใน **ตารางที่ 10.1**

2. การสวนหัวใจ (cardiac catheterization) เพื่อวัดแรงดันภายในห้องหัวใจ แรงดันหลอดเลือดแดงปอด และ pulmonary vascular resistance มีข้อบ่งชี้ในกรณีที่ผลจากการตรวจ TTE หรือการตรวจอื่นๆไม่ไปด้วยกันกับผลการตรวจร่างกาย (ระดับ I) เช่น ตรวจร่างกายสงสัย severe AS แต่ผลตรวจ TTE เป็นเพียง mild หรือ moderate AS หรือสงสัย severe MR หรือ AR แต่ผลตรวจ TTE เป็นเพียง mild หรือ moderate MR หรือ AR เป็นต้น

3. Exercise stress test หรือ exercise testing ในผู้ป่วยระยะ C เมื่อต้องการประเมิน 1) สมรรถภาพร่างกายยืนยันว่าผู้ป่วยไม่มีอาการ 2) การตอบสนองของร่างกายต่อการออกกำลังโดยเฉพาะความดันโลหิตขณะออกกำลัง และ 3) พยากรณ์โรค (ระดับ IIa)

หลักการรักษาด้วยยา

ในผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในเลือดผิดปกติควรได้รับการรักษาตามปกติ ส่วนในผู้ป่วยที่มีอาการเนื่องภาวะหัวใจวายจาก VHD หรือมี LV systolic dysfunction เป็นข้อบ่งชี้ว่าต้องผ่าตัดหรือแก้ไขลิ้นหัวใจโดยตรง แต่ในระหว่างนั้นควรรักษาด้วย angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) หรือ angiotensin receptor blockers (ARB) และ beta-blocker เหมือนกับ

ตารางที่ 10.1 ความถี่ในการตรวจ TTE

ระยะ	โรคลิ้นหัวใจ			
	Aortic stenosis (AS)	**Aortic regurgitation (AR)**	**Mitral stenosis (MS)**	**Mitral regurgitation (MR)**
B	ทุก 3-5 ปี ใน mild AS; V_{max} 2.0-2.9 m/s ทุก 1-2 ปี ใน moderate AS; V_{max} 3.0-3.9 m/s	ทุก 3-5 ปี ใน mild AR ทุก 1-2 ปี ใน moderate AR	ทุก 3-5 ปี ถ้า MVA > 1.5 ตร.ซม.	ทุก 3-5 ปี ใน mild MR ทุก 1-2 ปี ใน moderate MR
C	ทุก 6-12 เดือน ($V_{max} \geq 4$ m/s)	ทุก 6-12 เดือน	ทุก 1-2 ปี ถ้า MVA 1.0-1.5 ตร.ซม. ปีละครั้ง ถ้า MVA < 1.0 ตร.ซม.	ทุก 6-12 เดือน

V_{max}; maximum velocity, MVA; mitral valve area

ตารางที่ 10.2 การป้องกันไข้รูมาติกชนิดทุติยภูมิ

ยาปฏิชีวนะ	ขนาดยา
Penicillin G benzathine	1.2 ล้านยูนิต ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ทุก 4 สัปดาห์*
Penicillin V potassium	200 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง
Sulfadiazine	1 กรัม รับประทานวันละครั้ง
Macrolide หรือยากลุ่ม azalide สำหรับผู้ป่วยที่แพ้ penicillin และ sulfadiazine	ขนาดไม่ชัดเจน

*ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ทุก 3 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง

ตารางที่ 10.3 ระยะเวลาในการให้ยาป้องกันไข้รูมาติกชนิดทุติยภูมิ

ชนิด	ระยะเวลานับจากที่มีอาการครั้งล่าสุด
ไข้รูมาติกที่มี carditis และเป็น VHD	10 ปี หรือจนกระทั่งอายุ 40 ปี (เลือกที่นานกว่า)
ไข้รูมาติกที่มี carditis แต่ไม่มี VHD ในขณะนี้	10 ปี หรือจนกระทั่งอายุ 21 ปี (เลือกที่นานกว่า)
ไข้รูมาติกที่ไม่มี carditis	5 ปี หรือจนกระทั่งอายุ 21 ปี (เลือกที่นานกว่า)

การรักษา LV systolic dysfunction ทั่วไป แต่ต้องระวังความดันโลหิตตกในผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจตีบ

การป้องกันไข้รูมาติกชนิดทุติยภูมิในผู้ป่วยลิ้นหัวใจรูมาติก

มีแนวทางและระยะเวลาดัง **ตารางที่ 10.2** และ **10.3**

การป้องกัน Infective Endocarditis (IE)

ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อไปนี้ก่อนเข้ารับทำหัตถการในช่องปากและฟันควรได้รับการป้องกัน IE (ระดับ IIa)

1. มีลิ้นหัวใจเทียม
2. เคยเป็น IE มาก่อน
3. เคยรับการผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจที่มีลิ้นหัวใจรั่วที่เกิดจากลิ้นหัวใจผิดปกติโดยตรง
4. มีโรคหัวใจผิดปกติแต่กำเนิดที่
   - เป็นชนิดเขียว ยังไม่ได้รับการผ่าตัดแก้ไขอย่างสมบูรณ์ รวมถึงผู้ป่วยที่มี palliative shunt หรือ conduit
   - มีผนังกั้นหัวใจรั่วที่ได้รับรักษาอุดรูรั่วด้วย device หรือผ่าตัดแก้ไขสมบูรณ์ปิดรูด้วยชิ้นส่วนเทียมภายใน 6 เดือนแรก
   - หลังได้รับรักษาหรือการผ่าตัดแก้ไขแต่ไม่สมบูรณ์ ยังตรวจพบรูรั่ว

ไม่จำเป็นต้องป้องกัน IE ในผู้ป่วย VHD ที่ไปรับการทำหัตถการอื่น เช่น การส่องกล้องทางเดินอาหาร กระเพาะปัสสาวะ หรือ TEE ถ้าไม่ได้มีการติดเชื้อในขณะนั้น (ระดับ III)

การประเมินความเสี่ยงในรักษาด้วยหัตถการต่าง ๆ และการผ่าตัด

ใช้ Society of Thoracic surgeons (STS) Predicted Risk of Mortality (PROM) risk estimate, frailty, major organ system dysfunction, และ procedure-specific impediment (**ตารางที่ 10.4**)

STS risk ที่ใช้กันได้แก่ EUROSCORE แต่มีข้อจำกัด คือ ไม่ได้เอาปัจจัยอื่น เช่น โรคร่วม, ภาวะแทรกซ้อนจาก major organ อื่นมาพิจารณา จากข้อมูลปี ค.ศ. 2002-2010 ของ STS การผ่าตัดลิ้นเอออร์ติกพบว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่มี PROM < ร้อยละ 4 จะมีอัตราตายร้อยละ 1.4 และร้อยละ 14 ของผู้ป่วยที่มี PROM ร้อยละ 4-8 จะมีอัตราตายร้อยละ 5 และร้อยละ 6 ของผู้ป่วยที่มี PROM > ร้อยละ 8 จะมีอัตราตายร้อยละ 11 จึงเป็นที่มาว่า ถ้า STS PROM < ร้อยละ 4 จะจัดเป็น low risk

Frailty พิจารณาจากความสามารถทำกิจวัตรประจำวันต่างๆ เช่น อาบน้ำ แต่งตัว กินอาหาร ขับถ่ายปัสสาวะ และสามารถเดินได้ตามอัตราที่กำหนด ดังเกณฑ์ต่อไปนี้

- No frailty คือ สามารถทำกิจวัตรประจำวันต่างๆได้เอง สามารถเดินระยะทาง 5 เมตรได้ภายใน 6 วินาที
- Mild frailty คือ ไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันต่างๆได้เอง 1 อย่าง และไม่สามารถเดินระยะทาง 5 เมตรได้ภายใน 6 วินาที
- Moderate-to-severe frailty คือ ไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันต่างๆได้เอง ≥ 2 อย่าง
- Major organ system compromise หมายถึง มีความ

ตารางที่ 10.4 การประเมินความเสี่ยงในรักษาด้วยหัตถการต่างๆ และการผ่าตัด

	Low risk ต้องมีทุกข้อ	Intermediate risk (มีอย่างน้อย 1 ข้อ)	High risk (มีอย่างน้อย 1 ข้อ)	Prohibitive risk (มีอย่างน้อย 1 ข้อ)
STS PROM*	< 4%	4-8%	> 8%	
Frailty	ไม่มี	1 อย่าง (mild)	≥ 2 อย่าง (moderate-severe)	ทำนายอัตราตายจากการผ่าตัดหรือเกิดทุพพลภาพ > ร้อยละ 50 ที่ 1 ปี
Major organ system compromise not to be improved postoperatively	ไม่มี	1 organ system	2 organ system	≥ 3 organ system
Procedure specific impediment	ไม่มี	Possible procedure specific impediment	Possible procedure specific impediment	Severe procedure specific impediment

ผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้

- ระบบหัวใจ ได้แก่ severe LV systolic หรือ diastolic dysfunction หรือ RV dysfunction

- Fixed pulmonary hypertension

- ความผิดปกติในระบบสมอง ได้แก่ dementia, Alzheimer disease, Parkinson disease, stroke with persistent physical limitation

- ความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ Crohn's disease, ulcerative colitis, ขาดสารอาหาร ที่มี serum albumin < 3 กรัม/ดล., เป็นมะเร็ง, ตับแข็ง, variceal bleeding, prolonged INR โดยที่ไม่ได้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด

- โรคไต ได้แก่ CKD stage 3 ขึ้นไป

- โรคปอด ที่มีสมรรถภาพปอด FEV1<50% หรือ DLCO <50% of predicted

นอกจากการประเมินความเสี่ยงดังกล่าว ในรายที่เป็น severe VHD ที่คาดว่าผู้ป่วยจะมีอายุไม่ถึงปีแม้ว่าการผ่าตัดหรือ transcatheter intervention จะสำเร็จ หรือคิดว่าแม้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น functional class ดีขึ้นอย่างน้อย 1 class แต่จะมีอายุยืนยาวถึง 2 ปีไม่เกินร้อยละ 25 ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่ได้ประโยชน์ในการรักษา

Aortic Stenosis (AS)

เกิดจากมีการอุดกั้นบริเวณ LV outflow ทำให้เลือดไหลผ่านออกสู่เอออร์ตาได้ยาก การอุดกั้นนี้เกิดขึ้นได้ทุกระดับตั้งแต่ LV outflow (subvalvular AS) ระดับลิ้นหัวใจเอออร์ติก (valvular AS) และใน ascending หรือ aortic arch (supravalvular AS) แต่ในที่นี้ AS จะหมายถึง valvular AS เท่านั้น แบ่งระยะได้ดัง **ตารางที่ 10.5**

สาเหตุ

- อายุ < 30 ปี มักเกิดจากความผิดปกติของลิ้นหัวใจแต่กำเนิด เช่น bicuspid aortic valve และ unicuspid aortic valve
- อายุระหว่าง 40-60 ปีมักเกิดจาก rheumatic AS หรือ bicuspid aortic valve
- อายุ > 60 ปีมักเกิดจาก calcified aortic valve เนื่องจากอายุมาก (degenerative หรือ senile AS)

พยาธิสรีรวิทยา

เมื่อเป็น severe AS ขณะที่ LV บีบตัวต้านกับ afterload ที่เพิ่มขึ้น ผนังกล้ามเนื้อหัวใจจะหนาตัวเพิ่มขึ้นแบบ concentric hypertrophy เพื่อลด systolic wall stress ที่เกิดขึ้นตามหลักของ La place แต่ถ้า severe AS ยังไม่ได้รับการแก้ไข wall stress ที่เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ จะส่งผลให้ความสามารถในการบีบตัวของ LV (LV ejection fraction, LVEF) ลดลงในระยะท้ายๆ แต่ถ้าไม่มีข้อมูลมาก่อนว่าเป็น severe AS ถ้าตรวจพบ LVEF ลดลง และมี calcified aortic valve ควรวินิจฉัยแยกให้ได้ว่าการบีบตัวของ LV ที่ลดลงเกิดจาก severe AS หรือเกิดจากสาเหตุอื่นและ AS ไม่รุนแรงซึ่งการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจจะทำให้ดีขึ้นถ้าเกิดจาก severe AS แต่ถ้า LV dysfunction จากสาเหตุอื่นจะไม่มีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ

เนื่องจากผนังกล้ามเนื้อหัวใจหนา LV compliance ลดลง LV end diastolic pressure เพิ่มขึ้น ทำให้เกิด diastolic dysfunction และ coronary blood flow ลดลง จึงเกิด subendocardial ischemia ได้ง่ายกว่าปกติ

การดำเนินโรค

Aortic sclerosis หมายถึง ภาวะที่ลิ้นหัวใจหนามี calcification แต่ยังไม่มากพอที่มีผลต่อการอุดกั้น LV outflow เลือดไหลผ่านออกสู่เอออร์ตาได้ตามปกติ aortic sclerosis พบได้ประมาณร้อยละ 25 ของคนที่อายุ > 65 ปี และยังสัมพันธ์กับปัจจัยต่างๆ ที่มีผลทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ เช่น ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดชนิด LDL สูง ตรวจ echo จะพบ AVmax < 2.5 m/s และจะมีการเปลี่ยนแปลงเป็น severe AS ประมาณร้อยละ 10 ภายใน 5 ปี

เมื่อลิ้นหัวใจเอออร์ติกตีบมากขึ้นจนเป็น severe AS ช่วงแรกผู้ป่วยจะยังไม่มีอาการ แต่ถ้าผู้ป่วยมีอาการพยากรณ์โรคจะไม่ดี ถ้ามี angina หรือ syncope อัตรารอดชีวิตจะ < 5 ปี ถ้ามีภาวะหัวใจวายอัตรารอดชีวิตจะ < 2 ปี

การตรวจร่างกาย

ใน severe AS คลำ carotid pulse ได้ลักษณะของ parvus et tardus บางครั้งจะมีความรู้สึกสั่นๆ บริเวณ carotid pulse เรียก carotid shudder แต่ในผู้ป่วยสูงอายุบางคนมีหลอดเลือดแข็ง จึงอาจคลำไม่ได้ parvus pulse

คลำได้ LV heaving จาก LV hypertrophy และ PMI อยู่ในตำแหน่งปกติ แต่ถ้า PMI เคลื่อนตำแหน่งจากหัวใจโต จะบ่งชี้ว่ามี LV dysfunction ร่วมด้วย

ตารางที่ 10.5 ระยะของ valvular AS

ระยะ	นิยาม	กายวิภาคของลิ้น	พลศาสตร์ของลิ้น	ผลตามมา	อาการ
A	At risk of AS	- Bicuspid AV หรือ congenital AV anomaly อื่นๆ - Aortic sclerosis	V_{max} < 2 m/s	ไม่มี	ไม่มี
B	Progressive AS	- Mild-moderate leaflet calcification of a bicuspid หรือ trileaflet valve with some reduction in systolic motion - Rheumatic AV	- Mild AS: V_{max} 2-2.9 m/s หรือ mean gradient < 20 มม.ปรอท - Moderate AS: V_{max} 3-3.9 m/s หรือ mean gradient 20-39 มม.ปรอท	- อาจพบ early LV diastolic dysfunction - LVEF ปกติ	ไม่มี
C	Asymptomatic severe AS				
C1	Asymptomatic severe AS with normal LV function	Severe leaflet calcification หรือ congenital stenosis with severely reduced leaflet opening	- V_{max} ≥ 4 m/s หรือ mean gradient ≥ 40 มม.ปรอท - AVA ≤ 1.0 ตร.ซม. (หรือ AVAi ≤ 0.6 ตร.ซม./ตร.ม.) - Very severe AS: V_{max} ≥ 5 m/s หรือ mean gradient ≥ 60 มม.ปรอท	- LV diastolic dysfunction - Mild LVH - LVEF ปกติ	- ไม่มี - ควรทำ exercise testing เพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยไม่มีอาการ
C2	Asymptomatic severe AS with LV dysfunction	Severe leaflet calcification หรือ congenital stenosis with severely reduced leaflet opening	- V_{max} ≥ 4 m/s หรือ mean gradient ≥ 40 มม.ปรอท - AVA ≤ 1.0 ตร.ซม. (หรือ AVAi ≤ 0.6 ตร.ซม./ตร.ม.)	- LVEF < 50%	ไม่มี
D	Symptomatic severe AS				
D1	Symptomatic severe high gradient AS	Severe leaflet calcification หรือ congenital stenosis with severely reduced leaflet opening	- V_{max} ≥ 4 m/s หรือ mean gradient ≥ 40 มม.ปรอท - AVA ≤ 1.0 ตร.ซม. (หรือ AVAi ≤ 0.6 ตร.ซม./ตร.ม.) แต่อาจมากกว่านี้ถ้ามี mixed AS/AR	- LV diastolic dysfunction - LVH - อาจพบ pulmonary HT	- Exertional dyspnea หรือ exercise tolerance - Exertional angina - Exertional syncope หรือ presyncope
D2	Symptomatic severe low-flow/low gradient AS with reduced LVEF	Severe leaflet calcification with severely reduced leaflet motion	- AVA ≤ 1.0 ตร.ซม., resting V_{max} < 4 m/s หรือ mean gradient < 40 มม.ปรอท	- LV diastolic dysfunction - LVH - LVEF< 50%	- Heart failure - Angina - Syncope หรือ presyncope

ตารางที่ 10.5 (ต่อ) ระยะของ valvular AS

ระยะ	นิยาม	กายวิภาคของลิ้น	พลศาสตร์ของลิ้น	ผลตามมา	อาการ
			- Dobutamine stress echo shows AVA ≤ 1.0 ตร.ซม., V_{max} ≥ 4 m/s at any flow rat		
D3	Symptomatic severe low-gradient	Severe leaflet calcification with severely reduced leaflet motion	- AVA ≤ 1.0 ตร.ซม., V_{max} < 4 m/s หรือ mean gradient < 40 มม.ปรอท - AVAi ≤ 0.6 ตร.ซม./ตร.ม. - Stroke volume < 35 มล./ตร.ม. - ค่าที่ได้วัด normotensive systolic BP < 140 มม.ปรอท	- Increased LV relative wall thickness - Small LV chamber with low stroke volume - Restrictive diastolic filling - LVEF ≥ 50%	- Heart failure - Angina - Syncope หรือ presyncope

เสียง S_1 มักจะปกติ เสียง S_2 มักจะเป็นเสียงเดียว ถ้าลิ้นมี calcification มากจึงมักไม่ได้ยิน A_2 ส่วนเสียง P_2 มักจะถูกเสียง murmur กลบ ได้ยิน S_2 ชัดเจน เนื่องจากมี diastolic dysfunction

Systolic murmur ใน AS เป็นแบบ crescendo-decrescendo หรือ late-peaking ได้ยินชัดบริเวณกระดูกซี่โครงช่องที่ 3-4 ด้านซ้ายและได้ยินขึ้นไปตามแนวหลอดเลือดแดง carotid ด้านซ้าย ถ้ามี calcified aortic valve จะได้ยิน systolic murmur ดังลงไปถึง apex (*Gallavardin* phenomenon) บางครั้งเสียง murmur จะเบาลงได้ถ้า stroke volume ลดลง

EKG

มีลักษณะของ LV hypertrophy พบประมาณร้อยละ 85 ใน severe AS อาจพบ Q-wave ใน right precordial lead (pseudo-infarction) หรือ poor R progression พบ LA hypertrophy ประมาณร้อยละ 80 มักมี negative P-wave ใน V_1 มากกว่า 1 ช่อง แต่ P-wave ใน II ยังไม่กว้างเกินค่าปกติ อาจจะพบ AV block หรือ intraventricular block ได้ใน severe calcific AS

ภาพรังสีทรวงอก

เงาหัวใจจะปกติหรือโตเล็กน้อย ถ้าหัวใจโตมาก จะบ่งชี้ว่ามีความผิดปกติอื่นร่วมด้วย เช่น LV dysfunction, AR หรือ MR เป็นต้น ควรสังเกตเงาของ ascending aorta ถ้าโตจะบ่งชี้ว่ามี AR ร่วมด้วย หรือ AS ที่เกิดจาก bicuspid aortic valve

Echocardiography

สำคัญที่สุดในการวินิจฉัยและประเมินความรุนแรงของ AS โดยดูลักษณะของลิ้นหัวใจเอออร์ติกเพื่อหาสาเหตุ วัดขนาดของ LV, ascending aorta และ LA ตรวจการทำงานทั้ง diastolic และ systolic function และหาความผิดปกติของลิ้นหัวใจอื่นที่พบร่วมด้วย

Dobutamine Stress Echocardiography

ถ้า สงสัย severe AS ระยะ D2 (low flow/low gradient AS) คือ มี AVA น้อยกว่า 1 ตร.ซม. และ mean gradient ต่ำกว่า 40 มม.ปรอท หรือ AV_{max} < 4.0 m/s และมี LV dysfunction (LVEF < 50%) การตรวจด้วย low dose dobutamine stress echo เริ่มจากขนาด 5 แต่ไม่เกิน 20 มคก./กก./นาที ถ้าเป็น severe AS จะพบว่า AV_{max} ≥ 4.0 m/s และ AVA น้อยกว่า 1 ตร.ซม. แต่ถ้าไม่ได้เป็น severe AS เมื่อ stroke volume เพิ่มขึ้น AVA จะเพิ่มขึ้นด้วย แต่ในบางรายที่ไม่มี contractile reserve เมื่อเพิ่ม dobutamine ขนาดที่กำหนดแล้ว stroke volume เพิ่มไม่ถึงร้อยละ 20

ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีพยากรณ์โรคไม่ดีไม่ว่าจะรักษาด้วยยาหรือการผ่าตัด

Exercise Testing

เป็นข้อห้ามในผู้ป่วย severe AS ที่มีอาการเหนื่อยง่ายหรือเจ็บหน้าอกเพราะอาจเกิดอันตรายถึงตายได้ แต่ควรทำในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ หรือ severe AS ที่ไม่แน่ใจในการประเมินสมรรถภาพร่างกายและดูการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตขณะออกกำลัง ถ้าความดันโลหิตช่วงซีสโตลิกเพิ่ม < 20 มม.ปรอท หรือ พบ ST segment ผิดปกติ จะมีโอกาสเกิดอาการภายใน 2 ปีมากกว่าคนที่ไม่มี

การสวนหัวใจ

ในกรณีที่อาการและอาการแสดงเข้าได้กับ severe AS แต่ขัดแย้งกันกับผลการตรวจ echocardiography ควรตรวจสวนหัวใจเพื่อวัด mean gradient ระหว่าง LV กับเอออร์ตา และคำนวณหา aortic valve area

ผู้ชายที่อายุ > 35 ปี ผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนที่มีปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่มีผลทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ และผู้หญิงหลังหมดประจำเดือน หรือควรได้รับการฉีดสีตรวจหลอดเลือดหัวใจก่อนส่งผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ

การรักษา

ผู้ป่วย severe AS ที่ไม่มีอาการ และ LVEF ปกติ แนะนำให้สังเกตอาการและตรวจ echocardiography ทุกปี หรือตรวจ exercise testing ถ้าไม่ผิดปกติจะยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด **(ภาพที่ 10.1)**

ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ AVR

ระดับ I

1. ผู้ป่วย severe AS ที่มีอาการ (stage D1)
2. ผู้ป่วย severe AS ที่ไม่มีอาการ แต่ LVEF < 50% (stage C2)
3. ผู้ป่วย severe AS ที่จำเป็นต้องผ่าตัดเอออร์ตา, ลิ้นหัวใจอื่น หรือ coronary artery bypass graft (CABG) ไม่ว่าจะมีอาการจาก AS หรือไม่ (stage C หรือ D)

ระดับ IIa

1. ผู้ป่วย very severe AS ที่ไม่มีอาการ (stage C1) ที่ $V_{max} \geq 5$ m/s และอัตราเสี่ยงต่ำในการผ่าตัด
2. ผู้ป่วย severe AS ที่ไม่มีอาการ (stage C1) แต่ exercise testing ผิดปกติ
3. ผู้ป่วยที่เป็น low flow/low gradient severe AS (stage D2) ที่พบว่า $AV_{max} \geq 4.0$ m/s หรือ mean gradient ≥ 40 มม.ปรอทและ AVA ≤ 1 ตร.ซม. จากการตรวจ low dose dobutamine stress echo
4. ผู้ป่วยที่เป็นมีอาการ severe AS ที่มี low flow/low gradient normal LVEF หรือ paradoxical low flow severe AS ถ้าคิดว่า AS จะเป็นสาเหตุ
5. ผู้ป่วย moderate AS (stage B) ที่จำเป็นต้องผ่าตัดหัวใจ

ระดับ IIb

ผู้ป่วย severe AS ที่ไม่มีอาการ (stage C1) เมื่อทำ TTE ติดตามทุกปีพบว่า V_{max} เพิ่ม ≥ 0.3 m/s/y ขณะที่ผู้ป่วยมีอัตราเสี่ยงต่ำในการผ่าตัด

ผู้ป่วยทุกคนที่จะเข้ารับการผ่าตัดควรมีอัตราเสี่ยงต่ำหรือปานกลางในการผ่าตัด แต่ถ้ามีอัตราเสี่ยงสูง (ระดับ IIa) หรือมีข้อห้ามในการผ่าตัด (prohibitive risk คือ มีอัตราตายจากการผ่าตัดเกินร้อยละ 50) (ระดับ I) ควรได้รับการรักษาด้วย transcatheter AV replacement (TAVR) ข้อห้ามในการรักษาด้วย TAVR ได้แก่ bicuspid AV, กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ, aortic annulus < 18 มม. หรือใหญ่กว่า 25 มม., LVEF <20%, severe AR หรือ MR, มีประวัติ TIA ภายใน 6 เดือน และไตบกพร่องรุนแรง

Percutaneous Aortic Balloon dilatation

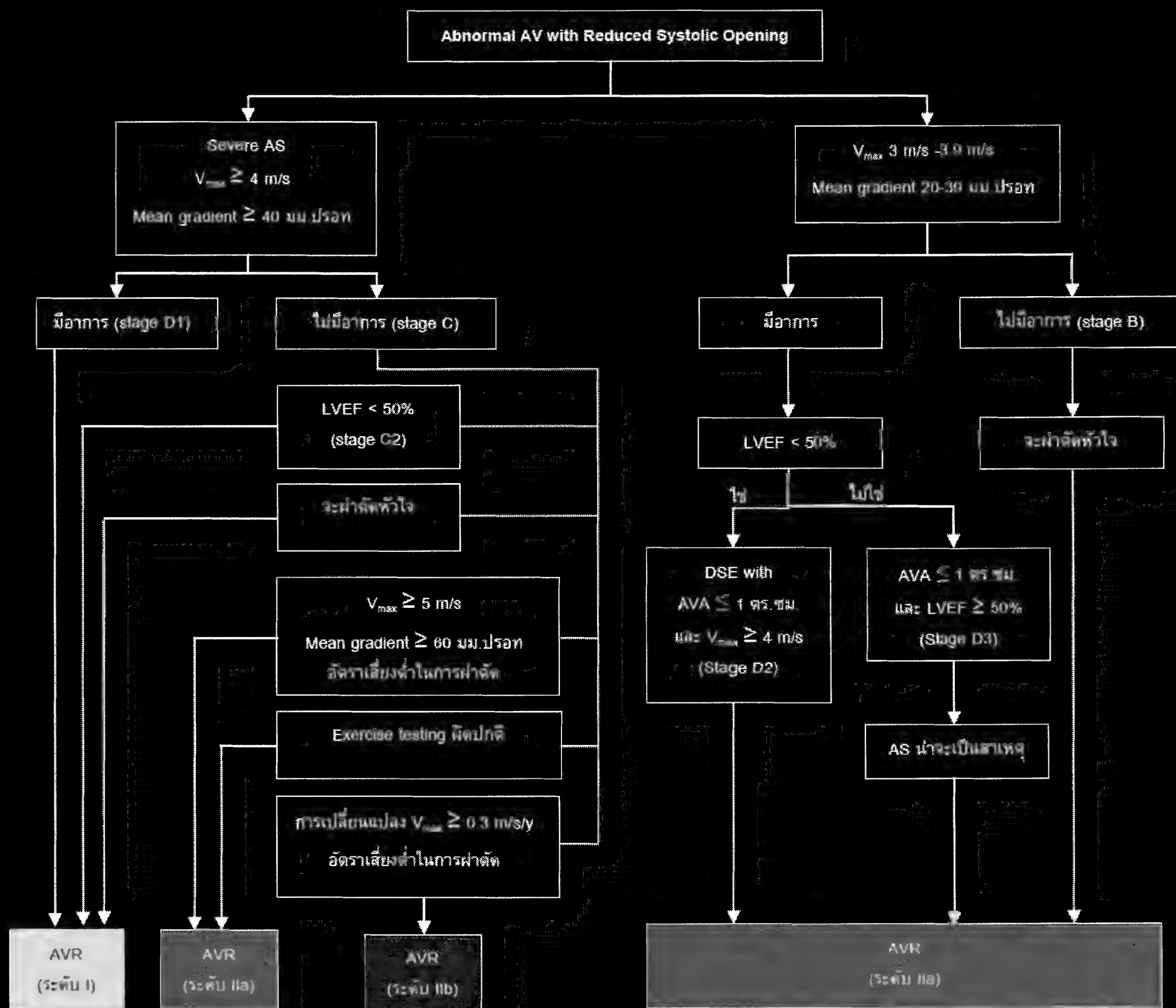
เป็นการเปิดขยายลิ้นหัวใจเอออร์ติกด้วยบอลลูน มีภาวะแทรกซ้อน > ร้อยละ 10 และมักจะเกิด restenosis ภายใน 6-12 เดือน ปัจจุบันยังไม่สามารถมาทดแทนการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ

Mitral Stenosis (MS)

สาเหตุร้อยละ 99 เกิดจาก rheumatic carditis ที่เหลือร้อยละ 1 เกิดจาก congenital MS หรือ acquired MS จาก ball valve thrombus, LA myxoma, และ severe annular calcification

พยาธิสรีรวิทยา

Mitral valve area (MVA) ปกติเปิดได้กว้าง 4-5 ตร.ซม. ถ้าขนาด < 2.5 ตร.ซม. จะมีผลทำให้เลือดจาก LA ไหลผ่านลิ้นไมตรัลลงสู่ LV ได้ยากขึ้น ทำให้ LA pressure เพิ่มขึ้นส่งผลให้ pulmonary venous pressure เพิ่มสูงขึ้น



ภาพที่ 10.1 แนวทางการรักษา AS (AS, aortic stenosis; AVA, aortic valve area; LVEF, LV ejection fraction; DSE, dobutamine stress echocardiography; Vmax, ความเร็วสูงสุดที่วัดโดย doppler echocardiography ที่ลิ้นหัวใจเอออร์ติก; (AVR, aortic valve replacement)

ทำให้เกิด pulmonary edema ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยง่ายจากหัวใจด้านซ้ายล้มเหลว แต่ในรายที่เป็น severe MS มานานๆ pulmonary venous pressure ที่สูงมาตลอดจะทำให้ pulmonary arteriole เปลี่ยนแปลงเกิด pulmonary vasoconstriction เกิด intimal hyperplasia และเกิด pulmonary arterial hypertension เกิดหัวใจด้านขวาล้มเหลวตามมา

ถ้าขนาด MVA > 1.5 ตร.ซม. ผู้ป่วยมักไม่มีอาการขณะพัก แต่ถ้าหัวใจเต้นเร็วขึ้นจากสาเหตุใดๆ ที่ทำให้ LA pressure สูงขึ้นจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการ ได้แก่ ไข้ มีความเครียด ออกกำลังกาย หรือเกิด atrial fibrillation เป็นต้น

การดำเนินโรค

MS จะค่อยๆ เป็นมากขึ้นเรื่อยๆ ใช้เวลานานเป็นสิบๆ ปีก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการ แต่ถ้าเริ่มมีอาการแล้วพยากรณ์โรคจะไม่ดี โดยเฉพาะถ้ามี severe pulmonary hypertension อัตรารอดชีวิตเฉลี่ย < 30 ปี ถ้ามีหัวใจล้มเหลวมีอัตราตายสูงร้อยละ 60-70 อาการที่พบได้แก่ เหนื่อยง่าย, pulmonary edema, ใจสั่นจาก atrial fibrillation ไอเป็นเลือด เสียงแหบ หรือมีอาการจาก thromboembolism

การตรวจร่างกาย

ลักษณะสำคัญที่สุด คือ ได้ยินเสียง S_1 ดัง มี opening snap (OS) และพบ mid diastolic rumbling murmur

ถ้าลิ้นไมตรัลแข็งมากจาก severe calcification จะไม่ได้ยินเสียง OS แต่ถ้าได้ยินจะหมายความว่าลิ้นไมตรัลไม่แข็งเกินไป สามารถเปิดขยายด้วยบอลลูนได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น sinus rhythm อาจได้ยินเสียง presystolic accentuation

การตรวจร่างกายที่สัมพันธ์กับ severe MS ได้แก่ ความยาวของเสียง diastolic rumbling murmur, ระยะ A_2 กับ OS แคบ (A_2 - OS สัมพันธ์กับ LA pressure ใน severe MS ระยะ A_2 - OS จะสั้นกว่า 80 มิลลิวินาที), ตรวจพบลักษณะของ pulmonary hypertension, พบ RV heaving และเสียง P_2 ดัง ถ้าไม่ได้ยินเสียง diastolic rumbling murmur ชัดเจน ควรฟังในท่าตะแคงซ้าย เสียง murmur นี้อาจพบใน LA myxoma, เสียง *Carey Coombs murmur* ใน active mitral valvulitis หรือเสียง *Austin-Flint murmur* ใน severe AR แต่เสียง S_1 จะเบาในภาวะดังกล่าว แต่ใน MS เสียง S_1 จะดัง

EKG

ถ้าเป็น sinus rhythm จะพบลักษณะ LA โต P-wave กว้างกว่า 3 ช่อง (0.12 วินาที) และ RV hypertrophy มี prominent R ใน lead V_1 บางครั้งแม้ว่าผู้ป่วยจะมี severe pulmonary hypertension แต่อาจจะพบลักษณะ RV hypertrophy เพียงครึ่งหนึ่ง

ภาพรังสีทรวงอก

เงาหัวใจอาจจะปกติ หรือโตจาก LA โต ถ้า LA โตมากมักจะมี mitral regurgitation (MR) ร่วมด้วย ถ้าเป็น severe MS จะพบเงาของ RV, RA และ pulmonary trunk โต บางครั้งอาจจะมองเห็นเงาของ calcification ที่ลิ้นไมตรัล ใน severe MS ที่มี pulmonary wedge pressure สูง > 20 มม.ปรอท พบ Kerley-B line บริเวณ costophrenic angle ได้ถึงร้อยละ 70

Echocardiography

เป็นการตรวจที่สำคัญที่สุดในการวินิจฉัยและวางแผนการรักษา MS จากลักษณะของลิ้นไมตรัล เพื่อประเมิน mitral valve score และความรุนแรงของ MS **(ตารางที่ 10.6)** วัด MVA mean gradient, ขนาด LA, วัด systolic pressure ของ pulmonary artery, การทำงานของ LV และ RV และดูความผิดปกติของลิ้นหัวใจอื่นที่พบร่วมด้วยโดยเฉพาะ MR และ TR โดยทั่วไปเฉลี่ยผู้ป่วย MS จะมี MVA ลดลง 0.9 ตร.ซม.ต่อปี ในแนวทางปฏิบัติครั้งล่าสุดนี้ได้เปลี่ยนเกณฑ์การวินิจฉัย progressive MS ถ้า MVA > 1.5 ตร.ซม., severe MS ถ้า MVA ≤ 1.5 ตร.ซม. และ very severe MS ถ้า MVA ≤ 1.0 ตร.ซม.

ผู้ป่วย MS ทุกคนก่อนจะรักษาโดยการขยาย MV ด้วยบอลลูน (percutaneous mitral balloon commissurotomy หรือ valvuloplasty, PMBC หรือ PBMV) ต้องได้รับการตรวจ TEE เพื่อหาลิ่มเลือดใน LA และประเมินความรุนแรงของ MR ถ้าพบลิ่มเลือดใน LA หรือ MR รุนแรงมากกว่า 2+ เป็นข้อห้ามในการทำ PBMC (ระดับ I)

Exercise Testing

ถ้าผู้ป่วยมีอาการ การตรวจร่างกาย, EKG และภาพรังสีทรวงอกสงสัย moderate หรือ severe MS แต่บางครั้งการตรวจ echocardiography ขณะพักวัด mean gradient ไม่สูง เป็นเหตุผลในการส่ง exercise test โดยวิ่ง treadmill หรือ supine bicycle ดูว่าระยะเวลาการออกกำลังกาย, การเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต, ชีพจร, mean gradient และ systolic pressure ของ pulmonary artery ถ้า systolic pressure ของ pulmonary artery > 60 มม.ปรอท จะมีข้อบ่งชี้ในการรักษาแบบ severe MS ที่มีอาการ (ระดับ I)

การรักษาด้วยยา

1. ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant, warfarin และ heparin, ระดับ I) มีข้อบ่งชี้ดังนี้

- MS ที่มี AF (paroxysmal, persistent หรือ permanent)
- MS ที่มีประวัติลิ่มเลือดอุดตันมาก่อน จะมีโอกาสเกิดซ้ำภายใน 3 ปีร้อยละ 9 เทียบกับ MS ที่ไม่เคยมีประวัติลิ่มเลือดอุดตันร้อยละ 2
- MS ที่ตรวจพบลิ่มเลือดใน LA

2. ใช้ยาควบคุมอัตราการเต้นหัวใจ ถ้าเป็น MS ที่มี AF ที่มีอัตราการเต้นหัวใจ >100 ครั้ง/นาที (ระดับ IIa)

AF พบได้ถึงร้อยละ 30 ของผู้ป่วย MS ที่มีอาการ มักสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่เป็นมานานจน LA โต จึงควรรักษาเพื่อควบคุมอัตราการเต้นหัวใจมากกว่าจะเปลี่ยนกลับเป็น sinus rhythm โดยใช้ β-blocker หรือ calcium channel blocker (CCB) ส่วน digoxin แม้ว่าจะลดอัตราการเต้นหัวใจได้ แต่เป็นยาที่มีระดับยาที่มี therapeutic index แคบ ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง ในผู้ป่วย MS ที่เคยมีประวัติ

เกิดลิ่มเลือดอุดตันมาก่อน หรือเป็น AF จำเป็นต้องได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดไปตลอดชีวิตเพื่อป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

3. ให้ยาควบคุมอัตราการเต้นหัวใจ ในผู้ป่วย MS ที่เป็น sinus rhythm ที่มีอาการเหนื่อยง่ายเวลาออกกำลัง (ระดับ IIb) ยาที่มีฤทธิ์ลดอัตราการเต้นหัวใจ เช่น β-blocker หรือ CCB เพื่อยืดช่วงเวลา diastolic filling เพื่อเพิ่มเวลาให้เลือดไหลผ่านลิ้นไมตรัลได้นานขึ้น ควรจะได้ผลในการลดอาการ แต่มีเพียงการศึกษาเดียวที่ใช้ β-blocker ให้ผลสนับสนุนข้อมูลดังกล่าว อย่างไรก็ตามถ้าผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยง่ายเวลาออกกำลัง ควรพิจารณาให้ β-blocker ส่วนยาที่มีฤทธิ์ลดอัตราการเต้นหัวใจตัวอื่นยังไม่มีข้อมูลในผู้ป่วย MS

นอกจากนี้ในผู้ป่วย moderate หรือ severe MS ที่มีอาการ ควรจำกัดปริมาณโซเดียมในอาหารและถ้ามีอาการเหนื่อยง่ายหรือรุนแรงจนเกิดภาวะหัวใจวาย ควรพิจารณาการรักษาเพื่อเพิ่ม MVA โดยการทำ PMBC หรือผ่าตัด ระหว่างนั้นควรได้รับยาขับปัสสาวะ และควรปรับขนาดยาตามความเหมาะสม

การทำ PMBC หรือผ่าตัด MV

ระดับ I

1. ผู้ป่วย severe MS (MVA ≤ 1.5 ตร.ซม.) ที่มีอาการ (stage D) ควรได้รับการทำ PMBC เมื่อลักษณะของลิ้นไมตรัล เหมาะสมและไม่มีข้อห้ามในการทำ PMBC
2. ผู้ป่วย severe MS (MVA ≤ 1.5 ตร.ซม.) ที่มีอาการมาก (NYHA class III/IV) (stage D) ควรได้รับการผ่าตัด MV ถ้ามีอัตราเสี่ยงไม่สูงต่อการผ่าตัด และลักษณะของลิ้นไมตรัลไม่เหมาะสม หรือเคยทำ PMBC มาก่อนแต่ทำไม่ได้
3. ผู้ป่วย severe MS (MVA ≤ 1.5 ตร.ซม., stage C หรือ D) ควรได้รับการผ่าตัด MV ถ้าจำเป็นต้องผ่าตัดหัวใจอื่นๆ ได้แก่ ผ่าตัดเอออร์ตา, ลิ้นหัวใจอื่น หรือ CABG

ระดับ IIa

1. ผู้ป่วย very severe MS (MVA ≤ 1.0 ตร.ซม.) ที่ไม่มีอาการ (stage C) ควรได้รับการทำ PMBC เมื่อ

ตารางที่ 10.6 ระยะของ MS

ระยะ	นิยาม	กายวิภาคของลิ้น	พลศาสตร์ของลิ้น	ผลตามมา	อาการ
A	At risk of MS	Mild valve doming ขณะ diastole	Transmitral flow ปกติ	ไม่มี	ไม่มี
B	Progressive MS	- Rheumatic valve, commissural fusion, MV leaflet มีลักษณะ diastolic doming - MVA planimetry > 1.5 ตร.ซม.	- Transmitral flow เพิ่มขึ้น - MVA > 1.5 ตร.ซม. - Diastolic pressure half time < 150 ms	- LA โตเล็กน้อยถึงปานกลาง - Pulmonary pressure ปกติขณะพัก	ไม่มี
C	Asymptomatic severe MS	- Rheumatic valve, commissural fusion, mitral valve leaflet มีลักษณะ diastolic doming - MVA planimetry ≥ 1.5 ตร.ซม. - Very servere MS ถ้า MVA ≤ 1.0 ตร.ซม.	- MVA ≤ 1.5 ตร.ซม. - Very servere MS ถ้า MVA ≤ 1.0 ตร.ซม. - Diastolic pressure half time ≥ 150 ms - Very severe MS ถ้า diastolic pressure half time ≥ 220 ms	- LA โตมาก - PASP > 30 มม.ปรอท	ไม่มี
D	Symptomatic severe MS	- Rheumatic valve; commissural fusion, mitral valve leaflet มีลักษณะเป็น diastolic doming - MVA planimetry ≤ 1.5 ตร.ซม. - Very servere MS ถ้า MVA ≤ 1.0 ตร.ซม.	- MVA ≤ 1.5 ตร.ซม. - Very servere MS ถ้า MVA ≤ 1.0 ตร.ซม. - Diastolic pressure half time ≥ 150 ms - Very severe MS ถ้า diastolic pressure half time ≥ 220 ms	- LA โตมาก - PASP > 30 มม.ปรอท	เหนื่อยง่าย

ลักษณะของลิ้นไมตรัล เหมาะสมและไม่มีข้อห้ามในการทำ PMBC

2. ผู้ป่วย severe MS (MVA ≤ 1.5 ตร.ซม.) ที่มีอาการมาก (NYHA class III/IV) (stage D) ควรได้รับการผ่าตัด MV ถ้าจำเป็นต้องผ่าตัดหัวใจอื่นๆ

ระดับ IIb

1. ผู้ป่วย severe MS (MVA ≤ 1.5 ตร.ซม.) ที่ไม่มีอาการ (stage C) อาจได้รับการทำ PMBC เมื่อลักษณะของลิ้นไมตรัลเหมาะสม ที่เพิ่งเป็น AF และไม่มีข้อห้ามในการทำ PMBC

2. ผู้ป่วย progressive MS (MVA > 1.5 ตร.ซม.) ที่มีอาการ อาจได้รับการทำ PMBC ถ้าตรวจพบว่ามีการเปลี่ยนแปลง hemodynamic เข้าได้กับ MS คือ มีค่า pulmonary artery wedge pressure 25 มม.ปรอท หรือมีค่า mean gradient 15 มม.ปรอท ขณะออกกำลัง

3. ผู้ป่วย severe MS (MVA ≤ 1.5 ตร.ซม.) ที่มีอาการมาก (NYHA class III/IV) (stage D) อาจได้รับการทำ PMBC ถ้าผู้ป่วยมีอัตราเสี่ยงสูงในการผ่าตัด แม้ว่าลักษณะของลิ้นไมตรัลไม่เหมาะสมมาก

4. ผู้ป่วย moderate MS (MVA 1.6-2.0 ตร.ซม.) อาจได้รับการผ่าตัด MV ถ้าจำเป็นต้องผ่าตัดหัวใจอื่นๆ

5. ผู้ป่วย severe MS (MVA ≤ 1.5 ตร.ซม.) (stage C หรือ D) ที่ประวัติเกิดลิ่มเลือดอุดตันมาก่อน ขณะที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพียงพอ อาจได้รับการผ่าตัด MV และตัด LA appendage ออกไป

Aortic Regurgitation (AR)

สาเหตุ

ขึ้นกับว่า AR นั้นเกิดจากลิ้น (valve) หรือ root และเกิดขึ้นเร็ว (acute AR) หรือเป็นมานาน (chronic AR) ดัง **ตารางที่ 10.7**

พยาธิสรีรวิทยา

Acute severe AR จะมีอาการมากเนื่องจากมีเลือดปริมาณมากจากเอออร์ตาไหลย้อนกลับเข้าไปใน LV โดยที่ร่างกายไม่ทันปรับตัว LV ยังไม่โตและ LV บีบตัวเป็นปกติ ทำให้ LV end diastolic pressure และ LA pressure เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ทำให้เกิด pulmonary edema หรืออาจรุนแรงถึง cardiogenic shock หรือเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ เป็นเหตุของการเสียชีวิตฉับพลันได้

Chronic severe AR ร่างกายปรับตัวต่อการเพิ่มขึ้นของ LV end diastolic volume โดย LV ขยายตัว มีทั้ง concentric และ eccentric hypertrophy เพื่อป้องกันการเพิ่มขึ้นของ LV end diastolic pressure ขณะที่ LV บีบตัวได้ดี จึงทำให้ stroke volume เพิ่มขึ้น แต่การที่ LV ขยายตัวทำให้ LV wall stress เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ afterload เพิ่มขึ้น ในระหว่างนี้ผู้ป่วยจะยังไม่มีอาการจนกระทั่ง LV ไม่สามารถยืดขยายได้อีก LV end diastolic volume จะเพิ่มขึ้น แล้ว LVEF จะเริ่มลดลง ผู้ป่วยจะเริ่มเหนื่อยง่าย จนเกิดหัวใจล้มเหลวถ้าไม่ได้รับการรักษา

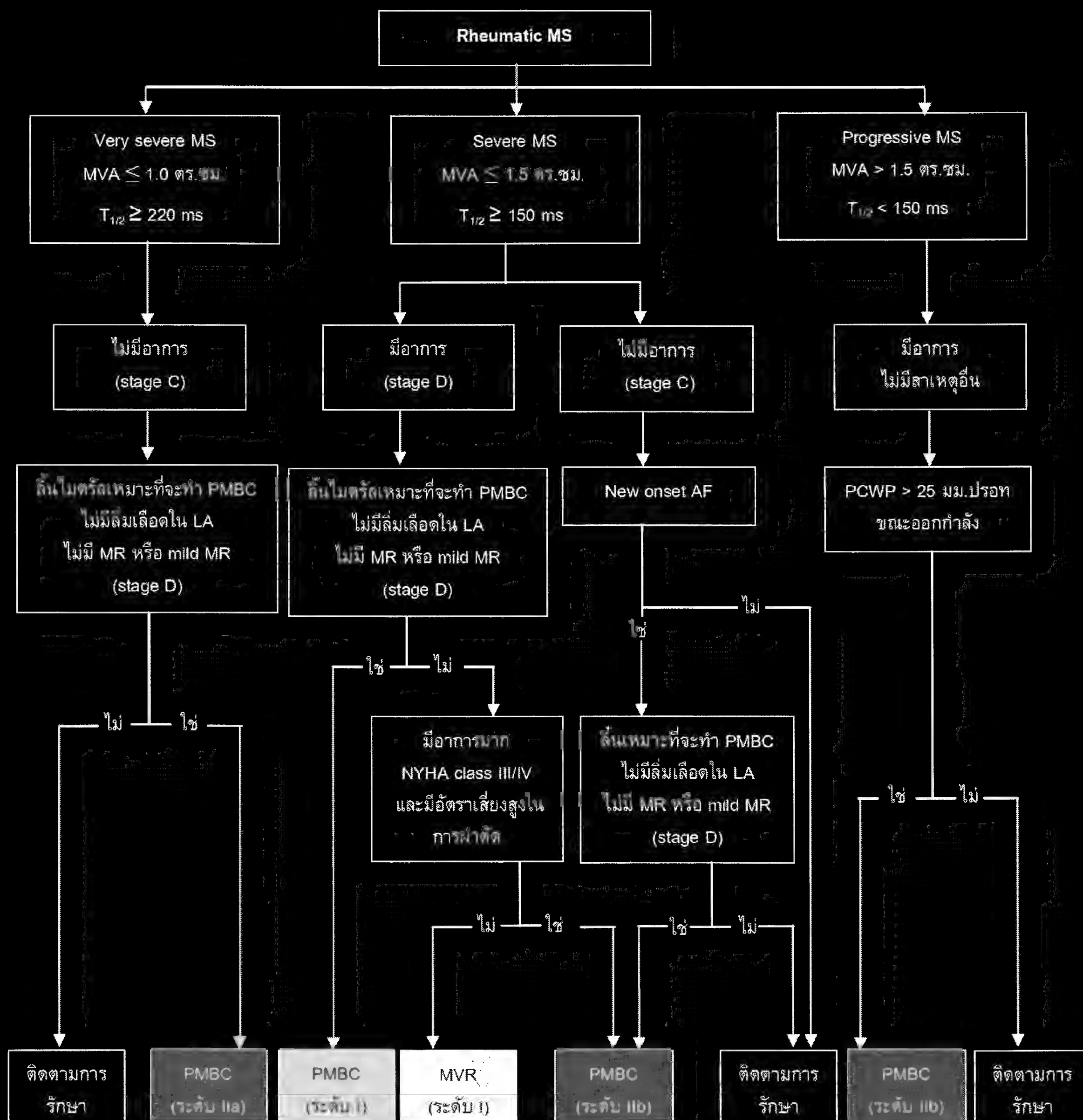
การดำเนินโรค

ผู้ป่วย severe AR จะยังไม่มีอาการเป็นเวลานานหลายปี จนกว่าจะเริ่มมี LV dysfunction หรือมีอาการด้วยอัตราร้อยละ 4 ต่อปี แต่ถ้านับตั้งแต่เริ่มมี LV dysfunction ผู้ป่วยจะเกิดอาการด้วยอัตราร้อยละ 25 ต่อปี

การตรวจร่างกาย

ใน acute AR มักไม่พบอาการแสดงชัดเจน ไม่พบ LV โต อาจไม่ได้ยินเสียง murmur ขณะที่มีลักษณะของ pulmonary edema ส่วนใน chronic severe AR จะตรวจพบ wide pulse pressure และลักษณะอื่นๆ ของ high cardiac output ได้แก่

- *de Musset sign:* ศีรษะผงกตามชีพจร
- *Corrigan sign:* มองเห็น carotid artery เต้นเป็นจังหวะตามชีพจร
- *Muller sign:* ลิ้นไก่เต้นเป็นจังหวะตามชีพจร
- *Bisferiens pulse:* เป็นความรู้สึกว่าชีพจรเต้นแรงแบบขึ้นเร็วลงเร็ว ตรวจพบที่ carotid, brachial หรือ femoral artery
- *Water-hammer หรือ collapsing pulse (Corrigan pulse)* เป็นความรู้สึกว่าชีพจร radial artery เต้นแรงขึ้นขณะที่ยกแขน
- *Traube sign (pistol shot sounds):* ได้ยินเสียง systolic และ diastolic murmur ที่ femoral artery
- *Duroziez sign:* เป็นการฟังที่ femoral artery โดยออกแรงกดจุดที่สูงกว่าหลอดเลือดแดง femoral จะได้ยินเสียง systolic murmur และถ้าออกแรงกดจุดที่ต่ำกว่าจะได้ยินเสียง diastolic murmur
- *Quincke sign:* พบ capillary filling ที่ปลายนิ้วเต้นเป็นจังหวะตามชีพจร



ภาพที่ 10.2 แนวทางการรักษา MS (MVA, mitral valve area; T1/2, pressure half time; MS, mitral stenosis; MR, mitral regurgitation; PMBC, percutaneous mitral balloon commissurotomy; AF, atrial fibrillation; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure)

ตารางที่ 10.7 สาเหตุของ AR

Valvular AR	Aortic root AR
Chronic AR	Chronic AR
Rheumatic valve	Hypertension
Bicuspid aortic valve	Marfan syndrome
Calcific degeneration	Aortitis
Acute AR	Acute AR
Infective endocarditis	Aortic dissection
Trauma	Trauma

- *Hill sign:* วัด systolic pressure ที่ popliteal สูงกว่าที่ brachial artery เกิน 60 มม.ปรอท
- *Austin Flint murmur:* เป็น mid late diastolic rumbling murmur ได้ยินที่ apex เกิดจากเลือดที่ไหลย้อนกลับเข้ามาใน LV ต้านการเปิดของ anterior mitral leaflet ต้องแยกจาก diastolic rumble ใน MS ตรงที่มีเสียง S_1 ดังใน MS

พบลักษณะของ LV โต คลำได้ LV heaving และตำแหน่ง apex เลื่อนออกไปทางด้านซ้าย เสียง S_1 มักจะปกติหรือเบาลง ถ้าพบ PR interval ยาวขึ้น เสียง S_2 อาจ

จะถูกเสียง murmur กลบ ได้ยิน S_3 ชัดเจนเนื่องจาก LV end diastolic volume เพิ่มขึ้น

ถ้า AR มีสาเหตุจากลิ้นเอออร์ติกจะได้ยิน diastolic murmur ชัดบริเวณกระดูกซี่โครงช่องที่ 3-4 ด้านซ้าย (*Erb's* point) และได้ยินขึ้นไปตามแนว carotid artery ด้านซ้าย แต่ถ้า AR มีสาเหตุจาก aortic root จะได้ยินที่บริเวณกระดูกซี่โครงช่องที่ 3-4 ด้านขวา บางครั้งเสียง murmur จะได้ยินชัดขึ้นถ้าฟังด้วยด้าน diaphragm ขณะผู้ป่วยหยุดหายใจและนั่งโน้มตัวมาด้านหน้า ใน chronic AR มี stroke volume เพิ่มขึ้น จึงได้ยินเสียง systolic outflow murmur ร่วมด้วย จึงมี murmur ทั้ง systole และ diastole เป็น to-and-fro murmur ใน AR ความยาวของเสียง murmur จะสัมพันธ์กับความรุนแรง มากกว่าความดังของ murmur

EKG

มีลักษณะของ LV diastolic volume overload พบ left axis deviation และ Q wave in I, aVL, V3 ถึง V6 ต่อมา R-waveใน precordial lead สูงขึ้นเป็นลักษณะของ LV dilatation ต่อมาเมื่อ afterload มากขึ้น เกิด LV hypertrophy จะพบ LV strain pattern มี T inversion และ ST depression ในช่วงหลังถ้าพบ intraventricular conduction delay จะบ่งชี้ว่ามี LV dysfunction อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงของ EKG ไม่ไวพอที่จะบอกถึงภาวะ severe AR

ภาพรังสีทรวงอก

ถ้าพบเงา LV โต จะสัมพันธ์กับ severe AR สังเกตจากเงา LV apex ชี้ลงล่างซ้อนทับกับเงากะบังลมด้านซ้าย ถ้าพบเงา LA โต ขณะที่ไม่มีภาวะหัวใจล้มเหลวให้สงสัยว่ามีความผิดปกติของลิ้นไมตรัลร่วมด้วย ควรสังเกตเงา ascending aorta และ aortic arch ถ้าโตจะสัมพันธ์กับความผิดปกติของ aortic root และเป็นสาเหตุของ severe AR หรือมี severe AS ร่วมด้วย

Echocardiography

ดูลักษณะของลิ้นเอออร์ติกและขนาดของ ascending aorta เพื่อหาสาเหตุและประเมินความรุนแรง **(ตารางที่ 10.8)** ใน severe AR ถ้าพบความผิดปกติของลิ้นเอออร์ติก เช่น bicuspid aortic valve หรือมี calcification ที่ aortic valve commissure มีลักษณะของลิ้นรูมาติกขณะที่ aortic root ค่อนข้างปกติ สาเหตุน่าจะเกิดจากลิ้นเอออร์ติก วัดขนาดของ LV end diastole และ end systole และ LVEF หาความผิดปกติของลิ้นหัวใจอื่นที่พบร่วมด้วย เพื่อเป็นข้อมูลที่สำคัญในการรักษา

ควรตรวจ TTE เพื่อติดตามการเปลี่ยนแปลง ทุก 6-12 เดือนใน severe AR หรือในกรณีที่ผู้ป่วย mild หรือ moderate AR ที่มีอาการเปลี่ยนแปลงจากเดิม

การสวนหัวใจ

ในกรณีที่อาการและอาการแสดงเข้าได้กับ severe AR แต่ขัดแย้งกันกับผลการตรวจ echocardiography ควรตรวจสวนหัวใจเพื่อดู regurgitation jet ขนาด aortic root และวัด LV function

ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่มีผลทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบควรได้รับการฉีดสีตรวจหลอดเลือดหัวใจก่อนส่งผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ

การรักษาด้วยยา

ระดับ I ถ้าผู้ป่วย chronic AR เป็นความดันโลหิตสูง แนะนำให้ใช้ dihydropyridine calcium channel blocker หรือ ACEI/ARB

ระดับ IIa ถ้าผู้ป่วยมีอาการจาก chronic severe AR และ/หรือที่มี LV dysfunction และผู้ป่วยไม่สามารถเข้ารับการผ่าตัดได้เนื่องจากมีโรคร่วม ควรใช้ ACEI/ARB และ β-blocker

การรักษาโดยการผ่าตัด (Aortic Valve Replacement หรือ Repair, AVR)

พิจารณาตาม **ภาพที่ 10.3** การผ่าตัดลิ้นเอออร์ติกมี 2 แบบ ได้แก่ การผ่าตัดเปลี่ยน หรือผ่าตัดซ่อม เทคนิคการผ่าตัดขึ้นกับความเหมาะสมและความเชี่ยวชาญของศัลยแพทย์

ข้อบ่งชี้การผ่าตัด AVR

ระดับ I

1. ผู้ป่วย severe AR ที่มีอาการ (stage D) โดยไม่ขึ้นกับ LV systolic function แม้ว่าผู้ป่วยมีอาการ NYHA class II และclass III/IV จะมีอัตราตายร้อยละ 6 ต่อปี และร้อยละ 25 ต่อปีตามลำดับ

2. ผู้ป่วย severe AR ที่ไม่มีอาการที่มี LV systolic dysfunction (LVEF < 50%) (stage C2)

3. ผู้ป่วย chronic severe AR ที่จะเข้ารับการผ่าตัด

ตารางที่ 10.8 ระยะของ chronic AR

ระยะ	นิยาม	กายวิภาคของลิ้น	พลศาสตร์ของลิ้น	ผลตามมา	อาการ
A	At risk of AR	- Bicuspid AV หรือ congenital aortic valve anomaly อื่นๆ - Aortic sclerosis - Disease of aortic sinus หรือ ascending aorta - RHD - IE	ไม่มี AR หรือ มี AR เล็กน้อย	ไม่มี	ไม่มี
B	Progressive AR	- Mild-moderate calcification of bicuspid หรือ trileaflet AV (หรือ congenital aortic valve anomaly อื่นๆ) - Aortic sinus dilatation - Rheumatic valve - มีประวัติเคยเป็น IE	*Mild AR* - Jet width <25% of LVOT - Vena contracta < 0.3 ซม. - RVol < 30 มล./beat - RF< 30% - ERO < 0.1 ตร.ซม. - Angiography grade 1+ *Moderate AR* - Jet width 25-64% of LVOT - Vena contracta 0.3-0.6 ซม. - RVol 30-59 มล./beat - RF 30-49% - ERO 0.10-0.29 ตร.ซม. - Angiography grade 2+	- LV systolic function ปกติ - LV volume ปกติ หรือ LV โตเล็กน้อย	ไม่มี
C	Asymptomatic severe AR	- Calcific AV disease - Bicuspid AV (หรือ congenital aortic valve anomaly อื่นๆ) - Aortic sinus หรือ ascending aorta dilatation - Rheumatic valve - IE with abnormal leaflet closure หรือ perforation	*Severe AR* - Jet width ≥ 65% of LVOT - Vena contracta > 0.6 ซม. - Holodiastolic flow reversal in the proximal abdominal aorta - RVol ≥ 60 มล./beat - RF ≥ 50% - ERO ≥ 0.3 ตร.ซม. - Angiography grade 3+ ถึง 4+ - Chronic severe AR ต้องมี LV โต	- *C1:* LVEF ปกติ (≥ 50%) และ mild -moderate LV dilatation (LVESD ≤ 50 มม.) - *C2:* LVEF ผิดปกติ (< 50%) และ severe LV dilatation (LVESD > 50 มม. หรือ LVESD >25 มม./ตร.ม.)	- ไม่มี - ควรทำ exercise testing เพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยไม่มีอาการ
D	Symptomatic severe AR	- Calcific AV disease - Bicuspid AV (หรือ congenital aortic valve anomaly อื่นๆ) - Aortic sinus หรือ ascending aorta dilatation - Rheumatic valve - IE with abnormal leaflet closure หรือ perforation	*Severe AR* - Jet width ≥ 65% of LVOT - Vena contracta > 0.6 ซม. - Holodiastolic flow reversal in the proximal abdominal aorta - RVol ≥ 60 มล./beat - RF ≥ 50% - ERO ≥ 0.3 ตร.ซม. - Angiography grade 3+ ถึง 4+ - Chronic severe AR ต้องมี LV โต	- Symptomatic severe AR อาจเกิดขึ้นแม้ว่า LV systolic function ปกติ (LVEF ≥ 50%), mild- moderate dysfunction (LVEF 40-50%) หรือ severe dysfunction (LVEF < 40%) - Moderate to severe LV dilation	- เหนื่อยง่ายเวลาออกแรง - Angina - Heart failure

AR, aortic regurgitation; ERO, effective regurgitant orifice; HF, heart failure; IE, infective endocarditis; LVEF, LV ejection fraction; LVESD, LV end systolic dimension; LVOT, LV outflow tract; RF, regurgitant fraction; RVol, regurgitant volume

CABG, เอออร์ตา หรือผ่าตัดลิ้นหัวใจอื่น (stage C หรือ D)

ระดับ IIa

1. ผู้ป่วย severe AR ที่ไม่มีอาการที่มี LV systolic function ปกติ (LVEF ≥ 50%) แต่มี severe LV dilatation (LVESD > 50 มม. หรือ LVESD > 25 มม./ตร.ม., stage C2)

2. ผู้ป่วย moderate AR ที่จะเข้ารับการผ่าตัด CABG, เอออร์ตา หรือผ่าตัดลิ้นหัวใจอื่น (stage B)

ระดับ IIb

ผู้ป่วย severe AR ที่ไม่มีอาการที่มี LV systolic function ปกติ (LVEF ≥ 50%) (stage C1) แต่มี severe LV dilatation (LV end diastolic dimension > 65 มม.) และมีอัตราเสี่ยงต่อการผ่าตัดต่ำ

Bicuspid AV

ผู้ป่วยที่มี bicuspid AV นอกจากจะเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของ AS หรือ AR อาจมีปัญหา coarctation, aortopathy เกิด ascending aortic aneurysm หรือ aortic dissection ดังนั้น ผู้ป่วยที่มี bicuspid AV ควรได้รับการตรวจ TTE เพื่อประเมินว่ามี AS, AR, วัดขนาดเอออร์ตา โดยเฉพาะ aortic sinus, ascending aorta (ระดับ I) แต่ถ้า TTE มองเห็นไม่ชัดเจน ควรส่งตรวจ CT angiography หรือ aortic MRA (ระดับ I)

ถ้าเป็น bicuspid AV ที่มี ascending aorta โต > 4 ซม. ควรได้รับการตรวจ echocardiography เพื่อวัดขนาด aortic root ทุกปี แต่ถ้ามองไม่ชัด หรือไม่สามารถวัดขนาดได้ถูกต้องจาก echocardiography ควรส่งตรวจ MRI หรือ CT วัดขนาดเอออร์ตา และสมควรรับการผ่าตัด aortic sinus หรือ ascending aorta ถ้ามีขนาดโต > 5.5 ซม. (ระดับ I)

ถ้า aorta ขนาดโต ระหว่าง 5.0-5.4 ซม. ควรได้รับการผ่าตัดถ้ามีประวัติครอบครัวเกิด aortic dissection หรือเมื่อติดตามวัดขนาดเอออร์ตาขนาดเพิ่ม > 0.5 ซม./ปี (ระดับ IIa) หรือในกรณีที่มี severe AS หรือ AR จำเป็นต้องรักษาโดย AVR ถ้า ascending aorta มีขนาดโต > 4.5 ซม. ควรได้รับการผ่าตัด ascending aorta ร่วมด้วย (ระดับ IIa)

Mitral Regurgitation (MR)

พยาธิสรีรวิทยา

Acute severe MR จะมีอาการมากเนื่องจากเลือดจาก LV ไหลย้อนกลับเข้าไปใน LA โดยที่ร่างกายไม่ทันปรับตัว LA pressure จะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วทำให้เกิด pulmonary edema หรืออาจรุนแรงถึง cardiogenic shock หรือเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะโดยเฉพาะ atrial arrhythmia

ส่วน chronic severe MR ร่างกายสามารถปรับตัวต่อการเพิ่มขึ้นของ LV end diastolic volume โดย LV ขยายตัวคล้ายกับการเปลี่ยนแปลงใน chronic severe AR แต่ไม่มีการเพิ่มขึ้นของ afterload ใน chronic severe MR

สาเหตุ

ถ้าแบ่งตามระยะเวลาที่เกิดอาการ

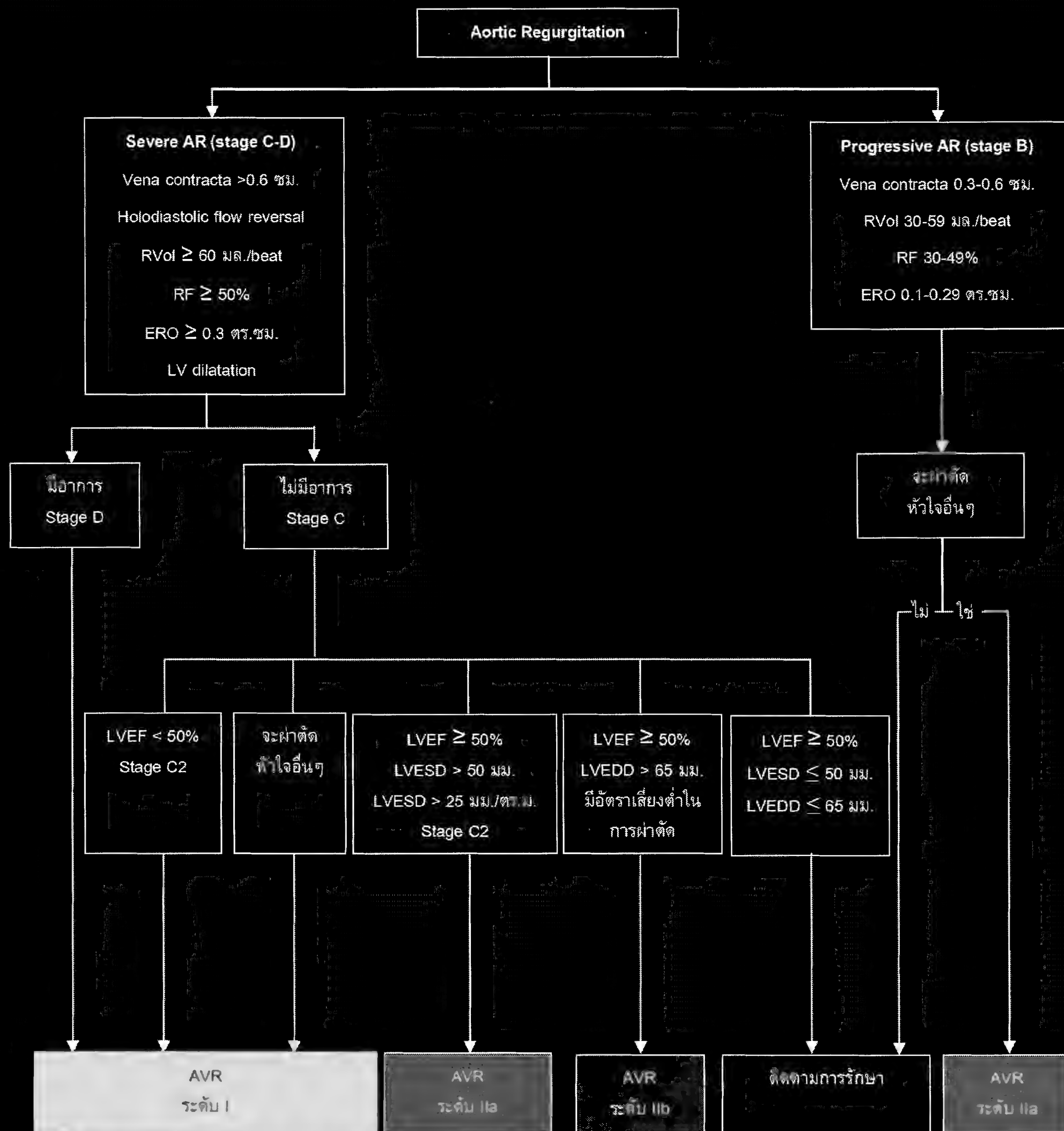
- **Acute MR** จะมีอาการและอาการแสดงมากและรุนแรงกว่า chronic MR สาเหตุที่พบบ่อยได้แก่ ruptured chordae, IE, กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดทำให้เกิด papillary muscle dysfunction หรือ rupture papillary muscle
- **Chronic MR** แยกได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ

- *Chronic primary (degenerative) MR* เกิดจากมีความผิดปกติของส่วนประกอบของลิ้นไมตรัล ได้แก่ mitral leaflet, papillary muscle, chordae และ mitral annulus มีสาเหตุที่พบบ่อยได้แก่ mitral valve prolapse จาก severe myxomatous degeneration ของ anterior, posterior leaflet และส่วนของ chordae ที่เรียกว่า Barlow's valve ในผู้ป่วยอายุน้อย แต่ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่าจะพบ fibroelastic deficiency disease ทำให้เกิด rupture chordae สาเหตุอื่นๆ ได้แก่ cleft MV ลิ้นหัวใจรูมาติก ผลจากรังสีรักษาบริเวณทรวงอก การรักษาที่ดีที่สุดคือ ผ่าตัดซ่อมหรือ เปลี่ยน MV จะเป็นการรักษา primary MR

- *Chronic secondary (functional) MR* มักเป็นผลจาก severe LV systolic dysfunction ที่เกิดจากสาเหตุทั้ง ischemic และ non-ischemic เมื่อ LV โตจะส่งผลให้ mitral annulus dilatation และ papillary muscle displacement หรือ mitral leaflet ทั้ง 2 ส่วนปิดไม่สนิท จะเห็นได้ว่า secondary MR เป็นเพียงส่วนหนึ่งของปัญหา เกณฑ์ในการตัดสินความรุนแรงจะแตกต่างจาก primary MR รวมทั้ง ข้อมูลในการรักษา secondary MR จะไม่ได้มีมากและชัดเจนเหมือนใน primary MR

การตรวจร่างกาย

ใน acute MR ไม่พบ LV โต อาจไม่ได้ยินเสียง murmur ขณะที่มีอาการมาก เกิด pulmonary edema ขณะที่ chronic severe MR จะตรวจพบ LV โต คลำได้ LV heav-



ภาพที่ 10.3 แนวทางการรักษา chronic severe AR (AR, aortic regurgitation; AVR, aortic valve replacement หรือ repair); ERO, effective regurgitant orifice; LVEDD, LV end diastolic dimension; LVEF, LV ejection fraction; LVESD, LV end systolic dimension; RF, regurgitant fraction; RVol, regurgitant volume)

ing เสียง S1 มักปกติหรือเบาลง และได้ยินเสียง S3 เนื่องจาก LV end systolic volume เพิ่มขึ้น ได้ยินเสียง pansystolic murmur ชัดเจนที่ apex ถ้าเกิดจากความผิดปกติของ anterior mitral leaflet แต่เสียงจะชัดบริเวณ left lower parasternum ถ้า MR นั้นเกิดจากความผิดปกติของ posterior mitral leaflet เสียงจะชัดที่ apex

EKG

มีลักษณะของ LV volume overload และ LA โต

ภาพรังสีทรวงอก

พบเงาหัวใจโตเนื่องจาก LA และ LV โตใน severe MR มีลักษณะที่เรียกว่า mitral configuration แต่มีความแตกต่างจาก MS ตรงที่เงา LV apex ชี้ลงล่างซ้อนทับกับเงากะบังลมด้านซ้าย ถ้ามีภาวะหัวใจล้มเหลวจะมองเห็นลักษณะของ pulmonary venous congestion

Echocardiography

TTE เพื่อประเมินความรุนแรง และหาสาเหตุของ MR,

LV และLV function, RV และ RV function, ขนาด LA และ pulmonary artery pressure (ระดับ I) ดูลักษณะของลิ้นไมตรัลเพื่อ ถ้าขณะลิ้นไมตรัลปิดพบส่วนของ mitral leaflet หย่อนเข้าไปใน LV จะเป็นลักษณะของ mitral valve prolapse บางครั้งเห็นลักษณะของ rupture chordae หรือ flail leaflet โดยเห็นส่วนปลายของ leaflet ยื่นเข้าไปใน LA ชัดเจนจาก TTE ถ้าลิ้นไมตรัลหนาเปิดลักษณะคล้ายไม้ฮอคกี้ จะเป็นลักษณะของลิ้นหัวใจรูมาติก แต่ถ้าไม่พบความผิดปกติใดๆ ของ papillary muscle, chordae และ mitral leaflet ร่วมกับพบว่า LV โต มี LV systolic dysfunction หรือมี regional wall motion abnormality จะเป็นลักษณะของ secondary MR วัดขนาด LV end dias-

ตารางที่ 10.9 ระยะของ primary MR

ระยะ	นิยาม	กายวิภาคของลิ้น	พลศาสตร์ของลิ้น	ผลตามมา	อาการ
A	At risk of MR	- MV prolapse - Mild MV thickening และ leaflet restriction	- ไม่มี MR หรือ มี MR เล็กน้อย, central jet area < 20% ของ LA - Vena contracta < 0.3 ซม.	ไม่มี	ไม่มี
B	Progressive MR	- Severe MV prolapse with loss of coaptation หรือ flail leaflet - Rheumatic valve with loss of coaptation และleaflet restriction - มีประวัติเคยเป็น IE	- Central jet MR 20-40% of LA หรือ late systolic eccentric jet MR - Vena contracta < 0.7 ซม. - RVol < 60 มล./beat - RF < 50% - ERO < 0.4 ตร.ซม. - Angiography grade 1-2+	- LA โตเล็กน้อย - LV ไม่โต - Pulmonary pressure ปกติ	ไม่มี
C	Asymptomatic severe MR	- Severe mitral valve prolapse with loss of coaptation หรือ flail leaflet - Rheumatic valve with loss of coaptation และleaflet restriction - มีประวัติเคยเป็น IE - Thickening leaflet with radiation	*Severe MR* - Central jet MR >40% of LA หรือ holosystolic eccentric jet MR - Vena contracta ≥ 0.7 ซม. - RVol ≥ 60 มล./beat - RF ≥ 50% - ERO ≥ 0.4 ตร.ซม. - Angiography grade 3- 4+	- LA โตปานกลางหรือโตมาก - LV โต - อาจพบ pulmonary HT - *C1:* LVEF ปกติ (>60%) และ LVESD < 40 มม.) - *C2:* LVEF ผิดปกติ (≤ 60%) และ LVESD ≥ 40 มม.	ไม่มี
D	Symptomatic severe MR	- Severe mitral valve prolapse with loss of coaptation หรือ flail leaflet - Rheumatic valve with loss of coaptation และleaflet restriction - มีประวัติเคยเป็น IE - Thickening leaflet with radiation heart disease	*Severe MR* - Central jet MR >40% of LA หรือ holosystolic eccentric jet MR - Vena contracta ≥ 0.7 ซม. - RVol ≥ 60 มล./beat - RF ≥ 50% - ERO ≥ 0.4 ตร.ซม. - Angiography grade 3- 4+	- LA โตปานกลางหรือโตมาก - LV โต - พบ pulmonary HT	เหนื่อยง่ายเวลาออกแรง

MR, mitral regurgitation; ERO, effective regurgitant orifice; IE, infective endocarditis; LVEF, LV ejection fraction; LVESD, LV end systolic dimension; RVol, regurgitant volume; RF, regurgitant fraction

tole และ end systole และ LVEF เพื่อประเมินความรุนแรง *ค่า LVEF ปกติ ใน MR จะมีค่าประมาณ 70% และ ค่า LV systolic dysfunction ใน MR จะหมายถึง LVEF ≤ 60% หรือ LVESD ≥ 40 มม.* (**ตารางที่ 10.9** และ **10.10**)

ถ้าตรวจ TTE ใน chronic primary MR (stage B หรือ D) แต่ยังไม่สามารถประเมินความรุนแรงของ MR กลไกการเกิด MR และ/หรือ LV function ควรได้รับการตรวจ TEE (ระดับ I) แต่ไม่จำเป็นต้องตรวจทุกราย ผู้ป่วยทุกคนก่อนได้รับการผ่าตัดซ่อม MV ควรได้รับการตรวจ TEE ในห้องผ่าตัด (intraoperative TEE, ITEE) (ระดับ I) เพื่อดูกายวิภาคของ MV ให้ชัดเจน แต่ความรุนแรงของ MR จะลดลงต่ำกว่าความเป็นจริง หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการดมยาสลบ ซึ่ง preload, afterload, และ mitral valve closing force ลดลง

การตรวจคลื่นแม่เหล็กหัวใจ (Cardiac MRI)

ในผู้ป่วย chronic primary MR ที่ตรวจ TTE เพื่อวัดความรุนแรงของ MR การทำงานของ LV และ RV แต่ไม่ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ ก็มีข้อบ่งชี้ในการตรวจ cardiac MRI (ระดับ I)

การสวนหัวใจ

ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ควรได้รับการฉีดสีตรวจหลอดเลือดหัวใจก่อนส่งผ่าตัดซ่อมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ

ตารางที่ 10.10 ระยะของ secondary MR

ระยะ	นิยาม	กายวิภาคของลิ้น	พลศาสตร์ของลิ้น	ผลตามมา	อาการ
A	At risk of MR	- Valve leaflets, chords, และ annulus ปกติ ในผู้ป่วย coronary disease และ cardiomyopathy	- ไม่มี MR หรือมี MR เล็กน้อย, central jet area <20% ของ LA - Vena contracta < 0.3 ซม.	- LV ไม่โตหรือโตเล็กน้อย	- มีอาการจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหรือ HF ซึ่งตอบสนองต่อการรักษา
B	Progressive MR	- Regional wall motion abnormality with mild tethering of mitral leaflet - Annular dilatation with mild loss of central coaptation of the mitral leaflets	- ERO < 0.2 ตร.ซม. - RVol < 30 มล. - RF < 50%	- RWMA with LV systolic dysfunction - LV โต และ systolic dysfunction จาก primary myocardial disease	- มีอาการจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหรือ HF ซึ่งตอบสนองต่อการรักษา
C	Asymptomatic severe MR	- Regional wall motion abnormality with mild tethering of mitral leaflet - Annular dilatation with mild loss of central coaptation of the mitral leaflets	- ERO ≥ 0.2 ตร.ซม. - RVol ≥ 30 มล. - RF ≥ 50%	- RWMA with LV systolic dysfunction - LV โต และ systolic dysfunction จาก primary myocardial disease	- มีอาการจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหรือ HFซึ่งตอบสนองต่อการรักษา
D	Symptomatic severe MR	- Regional wall motion abnormality with mild tethering of mitral leaflet - Annular dilatation with mild loss of central coaptation of the mitral leaflets	- ERO ≥ 0.2 ตร.ซม. - RVol ≥ 30 มล. - RF ≥ 50%	- RWMA with LV systolic dysfunction - LV โต และ systolic dysfunction จาก primary myocardial disease	- HF จาก MR แม้ว่าจะได้รับการรักษาเต็มที่ - เหนื่อยง่ายเวลาออกแรง

MR, mitral regurgitation; ERO, effective regurgitant orifice; HF, heart failure; IE, infective endocarditis; LVEF, LV ejection fraction; LVESD, LV end systolic dimension; RVol, regurgitant volume; RF, regurgitant fraction; RWMA, Regional wall motion abnormality

การรักษาโดยการใช้ยา

ระดับ IIa ถ้าผู้ป่วย chronic primary MR ที่มีอาการและมี LV systolic dysfunction (LVEF < 60%, stage D) ที่ยังไม่ได้รับการผ่าตัด ควรได้รับยารักษาเช่นเดียวกับการรักษา LV dysfunction

ระดับ III ถ้าผู้ป่วย chronic primary MR ที่ไม่มีอาการ การทำงานของ LV ปกติ และความดันโลหิตปกติ (stage B และ C) ไม่จำเป็นต้องได้ยาขยายหลอดเลือด

การรักษาโดยการผ่าตัด

มี 2 แบบ คือ ผ่าตัดซ่อมลิ้นไมตรัล (mitral valve repair) และผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม (valve replacement, MVR) ควรพิจารณาเลือกการผ่าตัดซ่อมลิ้นไมตรัลก่อนถ้ามีลักษณะดังต่อไปนี้ คือ มีความผิดปกติของ posterior mitral leaflet, ไม่ได้มีสาเหตุจากลิ้นหัวใจรูมาติก และไม่มี calcification **(ภาพที่ 10.5)**

ข้อบ่งชี้การผ่าตัด

ระดับ I

1. ผู้ป่วย chronic severe primary MR ที่มีอาการและ LVEF > 30% (stage D)

2. ผู้ป่วย chronic severe primary MR ที่ไม่มีอาการที่มี LV systolic dysfunction (LVEF 30-60%) และ/หรือ end systolic dimension ≥ 40 มม. (stage C2)

3. ผู้ป่วย chronic severe primary MR ควรได้รับการผ่าตัด MV repair ถ้ารอยโรคอยู่ที่ posterior leaflet

4. ผู้ป่วย chronic severe primary MR ที่มีรอยโรคอยู่ที่ anterior หรือทั้ง 2 leaflet ควรได้รับการผ่าตัด MV repair ถ้ามีโอกาสทำสำเร็จ

5. ผู้ป่วย chronic severe primary MR ที่จะเข้ารับการผ่าตัด CABG, เอออร์ตา หรือผ่าตัดลิ้นหัวใจอื่น (stage C หรือ D)

ระดับ IIa

1. ผู้ป่วย chronic severe primary MR ที่ไม่มีอาการที่มี LV systolic function ปกติ (LVEF > 60%) และ LV end systolic dimension < 40 มม. (stage C1) ควรได้รับการผ่าตัด MV repair ถ้าโอกาสผ่าตัดสำเร็จ > ร้อยละ 95 และมีอัตราตาย < ร้อยละ 1 ในมือของทีมผู้เชี่ยวชาญ

2. ผู้ป่วย chronic severe nonrheumatic MR ที่ไม่มีอาการที่มี LV systolic function ปกติ (stage C1) ถ้ามี new onset AF หรือมี pulmonary HT วัดค่า pulmonary systolic pressure > 50 มม.ปรอท ควรได้รับการผ่าตัด MV repair ถ้ามีโอกาสผ่าตัดสำเร็จ

3. ผู้ป่วย chronic moderate primary MR ที่จะเข้ารับการผ่าตัด CABG, เอออร์ตา หรือผ่าตัดลิ้นหัวใจอื่น (stage B) ควรได้รับการผ่าตัด MV

ระดับ IIb

1. ผู้ป่วย chronic severe primary MR ที่มีอาการที่มี severe LV systolic dysfunction ปกติ (LVEF ≤ 30%) อาจพิจารณาผ่าตัด MV (stage D)

2. ผู้ป่วย chronic severe rheumatic MR อาจพิจารณาผ่าตัด MV repair ถ้ามีโอกาสผ่าตัดสำเร็จ หรือถ้ามีความเสี่ยงในการให้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดในระยะยาว

3. ผู้ป่วย chronic severe primary MR ที่มีอาการมาก NYHA class III/IV (stage D) แต่มีข้อห้ามในการผ่าตัด อาจพิจารณารักษาด้วย transcatheter MV repair

Chronic Secondary MR

ผู้ป่วย chronic secondary MR (stage B ถึง D) ต้องได้รับการตรวจ TTE ประเมินความรุนแรงของ MR, LV function, regional wall motion abnormality, และ pulmonary HT (ระดับ I) เกณฑ์ในการประเมินความรุนแรงของ MR ไม่ได้มีรายละเอียดและข้อมูลชัดเจนเหมือนใน primary MR แต่ถ้า ERO ≥ 20 ตร.มม. จะมีพยากรณ์โรคไม่ดีเนื่องจากผู้ป่วยมี LV dysfunction ดังนั้นควรได้รับการตรวจเพื่อหาสาเหตุระหว่าง ischemic และ nonischemic MR เช่น coronary angiography และ cardiac CT angiography และถ้าเกิดจาก ischemic MR ต้องประเมินว่ากล้ามเนื้อหัวใจตายมากน้อยแค่ไหน ยังมี viable myocardium หรือไม่ การส่งตรวจดังกล่าวได้แก่ cardiac MRI, stress echocardiography, และ stress nuclear/PET (ระดับ I)

การรักษาด้วยยา

ระดับ I

1. ถ้าผู้ป่วย chronic secondary MR ที่มี LV systolic dysfunction และ HF (stage B ถึง D) ต้องได้รับยารักษาเช่นเดียวกับการรักษา LV dysfunction ได้แก่ ACEI, ARB, β-blocker, และ/หรือ aldosterone antagonist

2. ผู้ป่วย chronic severe secondary MR ที่มีอาการ (stage B ถึง D) เมื่อมีข้อบ่งชี้ สมควรได้รับการรักษาโดย

cardiac resynchronization therapy (CRT)

การรักษาโดยการผ่าตัด

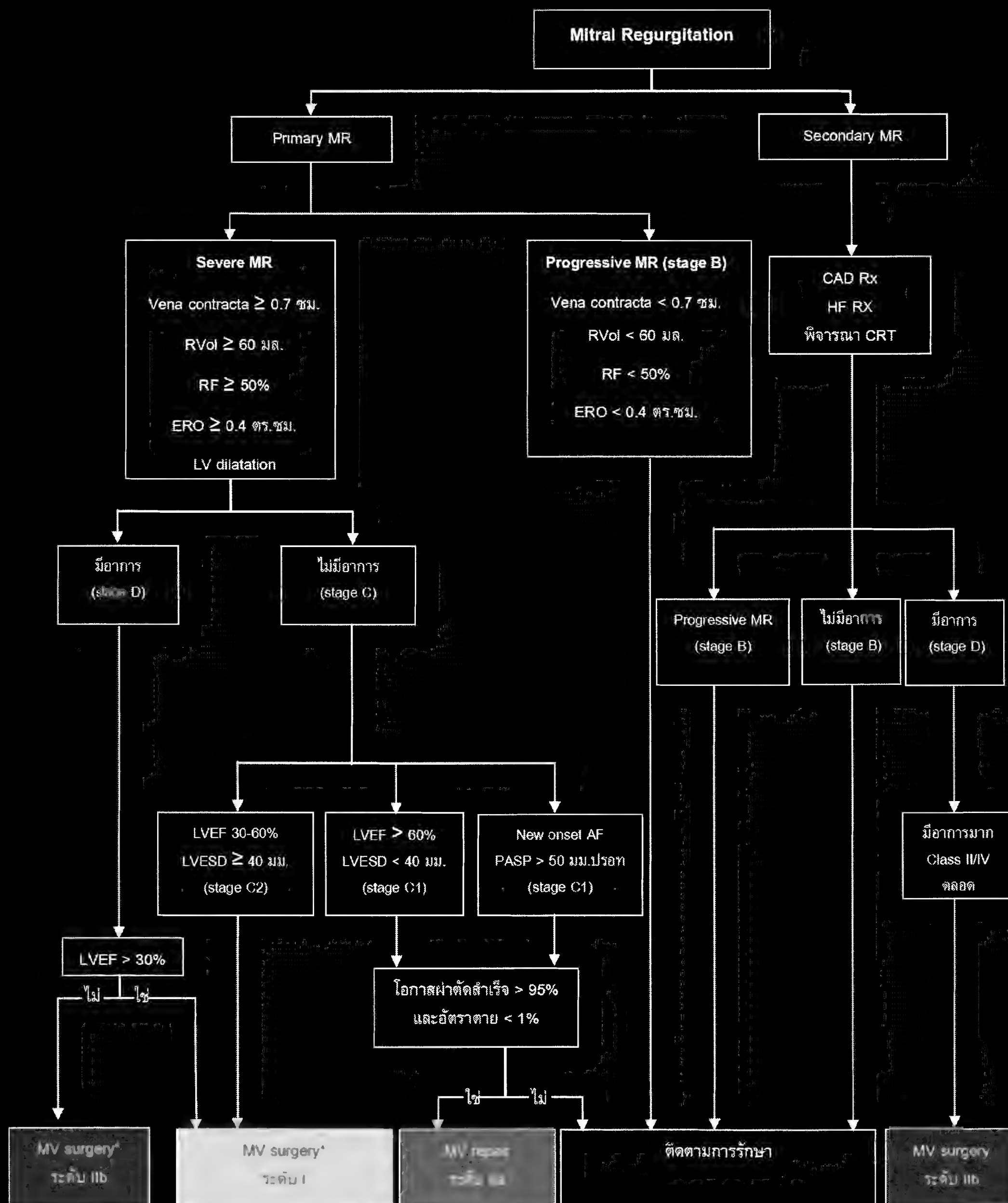
ระดับ IIa

1. ผู้ป่วย chronic severe secondary MR (stage C และ D) ควรได้รับการผ่าตัด MV ถ้าจำเป็นต้องเข้ารับการผ่าตัด CABG หรือผ่าตัด AVR

ระดับ IIb

1. ผู้ป่วย chronic severe secondary MR ที่มีอาการมาก NYHA class III/IV (stage D) อาจพิจารณาให้รับการผ่าตัด MV ถ้าให้การรักษาด้วยยาเต็มที่แล้วอาการไม่ดีขึ้น

2. ผู้ป่วย chronic severe secondary MR (stage C และ D) อาจพิจารณาให้รับการผ่าตัด MV ถ้าจำเป็นต้องเข้ารับการผ่าตัด CABG หรือผ่าตัด AVR



ภาพที่ 10.4 แนวทางการรักษา chronic severe MR (* การผ่าตัด MV มีแนวโน้มจะทำ mitral valve repair > mitral valve replacement; AF, atrial fibrillation; CAD, coronary artery disease; ERO, effective regurgitant orifice; HF, heart failure; LVEDD, LV end diastolic dimension; LVEF, LV ejection fraction; LVESD, LV end systolic dimension; PASP, pulmonary artery systolic pressure; RF, regurgitant fraction; RVol, regurgitant volume)

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: 2014 Focused Update Incorporated. Nishimura RA, et al. Circulation 2014;129:xxx-xxx.
2. Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: 2008 Focused Update Incorporated. Bonow OR, et al. JACC 2008;52:e1-142.
3. Braunwald's Heart disease 8th edition, Saunders Elsevier 2008. Chapter 62 Valvular Heart Disease 2008;1625-74.
4. Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease: Pathogenesis, Disease Progression, and Treatment Strategies. Rosario V. Freeman and Catherine M. Otto. Circulation 2005;111;3316-26.

11 Adult Congenital Heart Disease

เมทินี กิตติโพวานนท์

Atrial Septal Defect (ASD)

หมายถึงความผิดปกติของหัวใจแต่กำเนิด ที่มีรูติดต่อกันระหว่างหัวใจห้องบน (right atrium, RA) กับหัวใจห้องล่าง (left atrium, LA) มี 4 ชนิด และความผิดปกติของหัวใจแต่กำเนิดอื่นๆ ที่พบร่วมกับ ASD ดัง**ตารางที่ 11.1**

Foramen ovale เป็นช่องเล็กๆ ติดต่อระหว่าง RA กับ LA มีผนังบางๆ ของ septum primum ปิดทับ septum secundum คล้ายกับ flap ไม่ได้มีรูเปิดระหว่างห้องหัวใจเหมือน ASD ส่วนใหญ่ประมาณณร้อยละ 75 จะปิดได้เองหลังคลอด อีกร้อยละ 25 ช่องนี้ไม่ปิด (patent foramen ovale, PFO) ในผู้ป่วยอายุน้อยที่เกิด stroke โดยไม่มีปัจจัยเสี่ยงที่ชัดเจนพบอุบัติการณ์ PFO ร้อยละ 36-54 ซึ่งมากกว่าคนปกติ

การดำเนินโรค

ถ้า ASD มีขนาดเล็กกว่า 10 มม. มักไม่มีอาการผิดปกติจนกระทั่งอายุ 40-50 ปี อาจมี shunt จาก LA ไป RA (L-R shunt) ได้มากขึ้นถ้า LV compliance ลดลง เช่น จากความดันโลหิตสูง หลอดเลือดหัวใจตีบ โรคลิ้นหัวใจ mitral stenosis หรือ mitral regurgitation เป็นต้น

ถ้า ASD มีขนาดโตกว่า 10 มม. ปริมาณเลือดที่ผ่านจาก LA ไปยัง RA มากขึ้น เกิด RV volume overload และเลือดผ่านไปปอดมากขึ้น ทำให้เกิด pulmonary arterial hypertension (PAH) และเกิดอาการเนื่องจากหัวใจซีกขวาล้มเหลว เช่น ใจสั่น เนื่องจากเกิด atrial arrhythmia (ทั้ง atrial flutter หรือ fibrillation และ sick sinus syndrome) เหนื่อยง่ายจาก PAH ซึ่งอาจเกิด pulmonary vascular obstructive disease (PVOD) PAH ใน ASD จะเกิดได้ช้ากว่า PAH จาก VSD หรือ PDA ที่มีขนาดพอๆ กันเนื่องจากแรงดันเลือดที่ผ่าน ASD จะต่ำกว่าแรงดันเลือดที่มาจาก VSD หรือ PDA นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจจะเกิด paradoxical embolism เป็นอาการนำได้โดยไม่ขึ้นกับขนาด ASD

การตรวจร่างกาย

ถ้า ASD ขนาดเล็ก มักตรวจร่างกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ ถ้า ASD ขนาดใหญ่และมี L-R shunt มากพอจะตรวจพบ precordial lift จาก RV โต และเสียง murmur จากปริมาณเลือดไหลผ่านไปปอดมากขึ้น ได้ยินเสียง systolic ejection murmur บริเวณลิ้นพัลโมนิก ถ้าเสียงดังเกิน grade 3 ควรสงสัย PS ร่วมด้วย และได้ยิน fixed split S2 อาจได้ยินเสียง diastolic rumble บริเวณลิ้นไตรคัสปิด เนื่องจากปริมาณเลือดใน RA ผ่านลิ้นไตรคัสปิดมากกว่าปกติ

EKG

มีลักษณะของ RA และ RV โต พบ incomplete RBBB ใน secundum ASD, left axis deviation ใน primum ASD, หรือ p-wave ผิดปกติใน sinus venosus ASD, หรือ ถ้าพบ complete heart block มักสัมพันธ์กับประวัติ ASD ใน

ตารางที่ 11.1 ชนิด ตำแหน่ง และความผิดปกติร่วมของ ASD

ชนิด	ความถี่ (ร้อยละ)	ตำแหน่ง ASD	ความผิดปกติของหัวใจแต่กำเนิดอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย
Secundum	75	Fossa ovalis	Pulmonary stenosis (PS), mitral valve prolapse (MVP), partial pulmonary venous connection (PAPVC)
Primum	15-20	ติดกับ cardiac crux อยู่ที่ตรงกลางระหว่าง AV valves	Cleft mitral valve, discrete aortic stenosis
Sinus venosus	5-10	ใกล้กับรอยต่อระหว่าง SVC กับ RA	PAPVC
Coronary sinus	<1	รอยต่อ coronary sinus กับ RA	PAPVC, persistent left SVC

ครอบครัว

ภาพรังสีทรวงอก

RV และ RA โต ร่วมกับ pulmonary vasculature เพิ่มขึ้น

Echocardiography

การตรวจ transthoracic echocardiography (TTE) มีความจำเป็นอย่างยิ่งเพื่อประเมินขนาด ASD และประเมินความสำคัญของ ASD จากขนาดของ RA และ RV ถ้า RA และ RV โต จะหมายถึง ASD นั้นมี L-R shunt มากพอ และยังเป็นเครื่องมือสำคัญในการประเมิน PAH และความผิดปกติอื่นๆ ที่อาจพบร่วมกับ ASD

การส่งตรวจอื่นๆ เช่น transesophageal echocardiography (TEE) หรือ cardiac MRI จะตรวจในกรณีที่สงสัย ASD แต่ไม่สามารถวินิจฉัยได้จาก TTE หรือส่งเพื่อวัดขนาดและขอบ ASD ให้ชัดเจนก่อนการปิดด้วยอุปกรณ์พิเศษ (percutaneous closure ASD with device)

การรักษา

- ถ้า ASD มีขนาดใหญ่พอที่ทำให้ RA และ RV โต ควรได้รับการปิด โดยวิธีสวนหัวใจปิด ASD ด้วยอุปกรณ์คล้ายร่ม หรือผ่าตัดปิด ASD ปัจจุบันการผ่าตัดปิด ASD จะทำใน primum ASD, sinus venosus หรือ secundum ASD ที่ไม่สามารถปิดด้วยการสวนหัวใจ
- ถ้า ASD มีขนาดเล็ก แต่เป็นเหตุให้เกิด paradoxical emboli ควรได้รับการปิด ASD เช่นกัน
- ถ้าตรวจพบ severe PAH ที่วัด pulmonary vascular resistance (PVR) > 2 ใน 3 ของ systemic vascular resistance, SVR) หรือเกิด Eisenmenger syndrome แล้วไม่ควรปิด ASD

คำแนะนำและการดูแลผู้ป่วย ASD

- หลังการปิด ASD ควรประเมิน PAH, atrial arrhythmia, การทำงานของ LV, RV และ ความผิดปกติอื่น ๆ เช่น ลิ้นไมตรัล และลิ้นไตรคัสปิด เป็นต้น
- ควรให้การป้องกัน endocarditis ภายใน 6 เดือนหลังจากปิด ASD หรือถ้ามีลิ้นหัวใจผิดปกติร่วมด้วย เช่น cleft mitral valve
- การตั้งครรภ์ ถ้ามี severe PAH หรือเกิด Eisenmenger syndrome เป็นข้อห้ามในการตั้งครรภ์ เพราะอัตราตายของแม่และลูกจะเพิ่มขึ้นชัดเจน ถ้ายังไม่มี severe PAH มักจะสามารถตั้งครรภ์และคลอดอย่างปลอดภัยภายใต้การดูแลอย่างดี
- การออกกำลังกาย ถ้ามี PAH ที่มี peak systolic pulmonary artery pressure > 40 มม.ปรอท ควรออกกำลังกายเบาๆ แต่ถ้าไม่มี PAH สามารถออกกำลังกายได้ตามปกติ

Ventricular Septal Defect (VSD)

เป็นความผิดปกติแต่กำเนิดของผนังกั้นหัวใจส่วนล่าง มี 4 ชนิด แต่ละชนิดมีชื่อเรียกได้หลายอย่างดังนี้

- Type 1 อยู่บริเวณ RV outflow เรียกว่า subpulmonary / infundibular หรือ supracristal VSD พบบ่อยประมาณร้อยละ 61 ในชาวเอเชีย หรือร้อยละ 33 ในคนที่ไม่ใช่ชาวเอเชีย
- Type 2 perimembranous หรือ paramembranous เป็นชนิดที่พบมากที่สุด (ร้อยละ 80) ตำแหน่ง VSD อยู่ที่ membranous septum บริเวณนี้ใกล้กับ septal leaflet ของลิ้นไตรคัสปิดและลิ้นเอออร์ติก ทำให้มีโอกาสเกิด aneurysm บริเวณ interventricular septum หรือเกิด aortic regurgitation (AR)
- Type 3 inlet หรือ AV canal (atrioventricular canal) มักพบในผู้ป่วย Down syndrome
- Type 4 muscular VSD มักพบในเด็กและมักปิดได้เอง

ความผิดปกติอื่นที่พบร่วมกับ VSD ได้แก่ Tetralogy of Fallot (TOF), TGA, aortic regurgitation จาก aortic valve prolapse

การดำเนินโรค

อาการขึ้นกับขนาดของ VSD ซึ่งจะเปรียบเทียบกับขนาดของ aortic annulus

- ขนาดเล็ก คือ ประมาณ 1 ใน 4 ของ aortic annulus จะไม่มีผลทำให้เกิด L-R shunt มากพอที่จะทำให้ LV โต ไม่เกิด PAH และอาจจะเป็นได้เอง
- ขนาดกลาง 1 ใน 4 แต่ไม่เกิน 3 ใน 4 ของ aortic annulus จะเริ่มมีผลทำให้เกิด LV volume overload
- ขนาดใหญ่ (ใหญ่เกิน 3 ใน 4 ของ aortic annulus) เกิด LV volume overload และ PAH และ Eisenmenger syndrome ได้ถ้าไม่ได้รับการรักษา
- แม้ว่า VSD ขนาดเล็กไม่ก่อให้เกิดอาการ แต่อาจ

เกิด endocarditis ได้

การตรวจร่างกาย

ลักษณะที่สำคัญคือ ได้ยินเสียง pansystolic murmur ชัดเจนบริเวณขอบ left lower sternum ถ้า VSD ยิ่งมีขนาดเล็ก ยิ่งได้ยินเสียง murmur ดัง แต่ถ้ามี PAH ความดันใน RV เพิ่มขึ้นเสียง murmur จะเบา และสั้นลง

EKG

ถ้า VSD ขนาดใหญ่ จะพบลักษณะของ LV โต และถ้ามี PAH ร่วมด้วยจะพบลักษณะของ RV โต แต่ถ้า VSD ขนาดเล็กจะไม่พบความผิดปกติใด ๆ

ภาพรังสีทรวงอก

ภาพรังสีทรวงอกจะปกติถ้า VSD มีขนาดเล็ก แต่ถ้ามีขนาดใหญ่ที่มี L-R shunt มากพอจะตรวจพบเงาหัวใจโต จาก LV โต และมีเงา pulmonary vasculature เพิ่มมากขึ้น

Echocardiography

เป็นการตรวจที่สำคัญที่สุด ในการวินิจฉัย VSD, เพื่อบอกตำแหน่ง, จำนวน VSD, ขนาด VSD, ขนาด LV, ขนาด RV, การทำงานของ LV, ความดันหลอดเลือดแดงปอด, RV หรือ LV outflow obstruction, ความผิดปกติของลิ้นไตรคัสปิดและลิ้นเอออร์ติก อาจพบ AR

การรักษา

ควรปิด VSD ด้วยวิธีสวนหัวใจ ปิด VSD ด้วยอุปกรณ์คล้ายร่ม (VSD device) หรือการผ่าตัดถ้าพบว่า LV volume overload หรือมีประวัติ endocarditis หรือทำให้เกิด AR แต่ถ้ามี severe PAH ที่มีแรงดันหลอดเลือดปอดสูงมากกว่า 2 ใน 3 เท่าของความดันโลหิตตัวบน หรือเป็น Eisenmenger syndrome ไม่ควรปิด VSD

Atrioventricular Septal Defect (AVSD)

AV canal defect หรือ endocardial cushion defect เป็นชื่อของ AVSD เป็นรูที่ผนังกั้นระหว่างห้องหัวใจที่ใกล้กับ cardiac crux บริเวณรอยต่อใกล้ลิ้นหัวใจที่กั้นระหว่างหัวใจห้องบนและห้องล่าง มักจะมีลิ้นหัวใจรั่วร่วมด้วย ถ้าเป็น partial AV canal ได้แก่ primum ASD ถ้าเป็น complete AV canal หมายถึงมี ASD และ VSD ที่ใกล้กับ cardiac crux ส่วนใหญ่พบใน Down syndrome ซึ่งมักจะมีอาการตั้งแต่เล็ก เพราะมักจะมี L-R shunt และมี MR หรือ TR ผู้ป่วยจะมีอาการเหนื่อยง่ายจากภาวะหัวใจล้มเหลวหรือ PAH, ใจสั่น จาก AF หรือ atrial flutter

การตรวจร่างกาย

มีลักษณะ ASD หรือ VSD ขึ้นกับชนิดของ AV canal defect ร่วมกับได้ยินเสียง murmur จาก MR หรือ TR ในผู้ป่วยที่มีอาการเขียว ควรหาสาเหตุว่าเกิดจาก severe PAH หรือมีการอุดกั้นบริเวณ RV outflow

การรักษา

ถ้าพบ RV หรือ LV โต เนื่องจาก L-R shunt ควรการผ่าตัดปิด AV canal defect เนื่องจากตำแหน่งใกล้ cardiac crux และส่วนใหญ่จะมีขนาดใหญ่

Patent Ductus Arteriosus (PDA)

เป็นหลอดเลือดที่เชื่อมระหว่างเอออร์ตากับ pulmonary artery ปกติจะปิดกลายเป็นแผ่นพังผืดหลังจากคลอด ความผิดปกติของหัวใจแต่กำเนิดอื่นๆ ที่พบร่วมกับ PDA ได้บ่อย ได้แก่ ASD หรือ VSD

การดำเนินโรค

ถ้า PDA ขนาดเล็กจะไม่มีอาการใด ๆ แต่ถ้า PDA ขนาดใหญ่ จะเกิดปัญหา LV volume overload เกิด PAH และ Eisenmenger syndrome เช่น เดียวกับ L-R shunt ชนิดอื่น

การตรวจร่างกาย

ถ้า PDA ขนาดไม่เล็กจะได้ยินเสียง continuous murmur ชัดบริเวณใต้กระดูกไหปลาร้าด้านซ้าย ตรวจพบ pulse pressure กว้าง ถ้ามี PAH เสียง continuous murmur จะหายไปได้ยินเฉพาะ systolic murmur ถ้ามี PDA ขนาดใหญ่และมี severe PAH จนเกิด R-L shunt จะตรวจพบ differential cyanosis ได้ คือพบ clubbing เฉพาะบริเวณนิ้วเท้าทั้งสองข้าง เนื่องจาก deoxygenated blood จาก PDA เข้าเอออร์ตาตรงตำแหน่งที่ต่ำกว่า subclavian artery ข้างซ้าย

EKG

ถ้า PDA มี L-R shunt จะมีลักษณะของ LV และ LA โต แต่ถ้ามี PAH จะพบลักษณะของ RV โตร่วมด้วย

ภาพรังสีทรวงอก

ถ้ามี L-R shunt จะพบเงาหัวใจโต ร่วมกับเงาหลอดเลือดในเนื้อปอดเพิ่มขึ้น และเงาของ aortic knob โตกว่าปกติบางครั้งพบเงาหินปูน (calcified ductus) บริเวณ PDA จะเป็นลักษณะสำคัญที่ช่วยในการวางแผนรักษา ถ้าผ่าตัดเข้าไปผูกปิด PDA จะเกิดปัญหา PDA ฉีกขาด เป็นอันตรายได้มากกว่าการอุด PDA ด้วยการสวนหัวใจเพื่อใส่ขดลวดสปริง (PDA coli)

Echocardiography

เพื่อวัดขนาด PDA ขนาด LV, LA, การทำงานของ LV, และประเมินแรงดันหลอดเลือดแดงปอด

การรักษา

ควรปิด PDA ถ้ามี L-R shunt โดยตรวจพบ LA และหรือ LV โต หรือ มีประวัติ endocarditis ปัจจุบันการปิด PDA ด้วยวิธีสวนหัวใจปิด PDA ด้วยขดลวดสปริงหรือร่มได้รับความนิยมและปลอดภัย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี calcified ductus

Bicuspid Aortic Valve (BAV)

เป็นความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือดที่พบบ่อยที่สุด อุบัติการณ์ร้อยละ 1 ถึง 2 ในประชากรทั่วไป เกิดจากลิ้นเอออร์ติกมีเพียง 2 แผ่น ปัญหาที่เกิดตามมา คือ เกิดลิ้นหัวใจตีบหรือรั่ว ผู้ป่วย BAV จะมีความผิดปกติของผนังเอออร์ตาคล้ายกับในผู้ป่วย Marfan syndrome และเกิด aortic aneurysm หรือ aortic dissection ได้ ความผิดปกติของหัวใจแต่กำเนิดอื่นๆ ที่พบร่วมกับ BAV ได้แก่ subaortic stenosis, VSD, PDA, coarctation of aorta, และความผิดปกติของ aortic arch เป็นต้น

Coarctation of Aorta (CoA)

เป็นความผิดปกติของเอออร์ตาที่มีการตีบบริเวณใกล้กับจุดเริ่มต้นของ left subclavian artery ทำให้ความดันโลหิตแขน 2 ข้างสูงกว่าความดันโลหิตขา ผู้ป่วยจะมีความผิดปกติของผนังเอออร์ตา (aortopathy) ทำให้เสี่ยงต่อการเกิด aortic dissection หรือ aneurysm ความผิดปกติของหัวใจแต่กำเนิดอื่นๆ ที่พบร่วม คือ bicuspid aortic valve, VSD, subaortic stenosis และ Turner syndrome

การตรวจร่างกาย

พบ apical heaving จาก LV hypertrophy วัดความดันโลหิตแขนสูงกว่าขา ได้ยิน systolic murmur จากตำแหน่ง coarctation หรือ murmur จาก AS หรือ AR ในกรณีที่มี BAV ร่วมด้วยอาจได้ยินเสียง continuous murmur บริเวณ collateral circulation

คลื่นไฟฟ้าหัวใจ

ตรวจพบลักษณะของ LV hypertrophy และ LA โต ถ้ามีความดันโลหิตสูงหรือ AS

ภาพรังสีทรวงอก

พบลักษณะ "3" จาก aortic knob ไปยัง main pulmonary artery และพบ rib notching บริเวณขอบกระดูกซี่โครงที่ 3-9 เนื่องจากเป็นรอยกดของ intercostals artery

การรักษา

มีข้อบ่งชี้ในการขยายตำแหน่ง coarctation ด้วยบอลลูน ถ้าตรวจพบ peak pressure gradient จาก echocardiogram > 20 มม.ปรอท แต่ถ้ามี collateral circulation จำนวนมากอาจจะวัด gradient ได้ต่ำกว่านี้ บางครั้งไม่สามารถวัดได้ชัดเจน จำเป็นต้องตรวจทางรังสีเพิ่มเติม เช่น MRI ของเอออร์ตา ดูตำแหน่งและขนาด coarctation แต่ถ้าไม่สามารถทำบอลลูนได้ ควรได้รับการผ่าตัดแก้ไข

ควรติดตามรักษาผู้ป่วยแม้ว่าได้รับการแก้ไข coarctation แล้วเพราะมักจะพบความดันโลหิตสูงที่ต้องรักษาต่อไปและมีโอกาสเกิด aortic aneurysm หรือ dissection ในภายหลังได้

Cyanotic Heart Disease

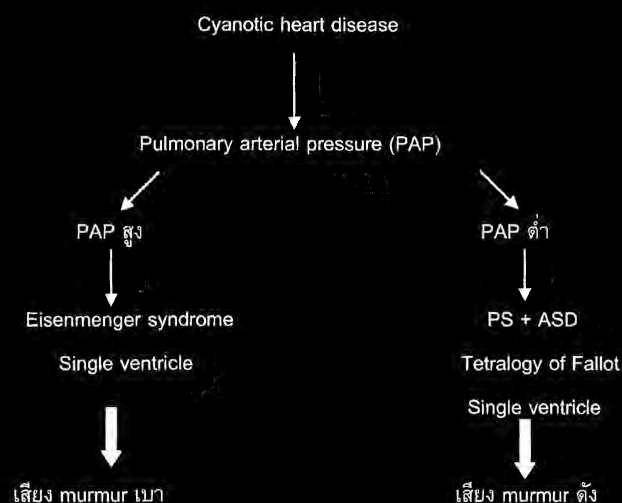
ผู้ป่วยจะมีการสร้างเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดอาการเนื่องจาก hyperviscosity และมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ส่วนใหญ่จะไม่มีอาการถ้าฮีโมโกลบินไม่เกิน 20 กรัม/ดล. หรือฮีมาโตคริตไม่เกิน 65% ดังนั้นไม่ควรทำ phlebotomy โดยไม่จำเป็น เพราะจะทำให้เกิดการขาดธาตุเหล็กแล้วเกิด hyperviscosity ตามมา แต่ถ้ามีความจำเป็นต้องทำควรประเมินก่อนว่ามีภาวะขาดน้ำทำให้ hemoconcentration หรือไม่ การทำ phlebotomy ทุกครั้ง

ควรให้สารละลายไอโซโทนิกร่วมด้วยทุกครั้งและไม่ควรดึงเลือดออกมากกว่า 1 ยูนิต และไม่ควรทำบ่อยเกิน 3 ครั้ง/ปี

ในที่นี้จะกล่าวถึง cyanotic heart disease เฉพาะ Eisenmenger syndrome, Tetralogy of Fallot และ TGA ดังแนวทางการวินิจฉัยแยกโรคใน**ภาพที่ 11.1**

ภาวะแทรกซ้อน

- ระบบโลหิต เลือดแข็งตัวผิดปกติ เนื่องจาก coagulation factor ลดลง และมีความผิดปกติของเกล็ดเลือด
- ทางเดินอาหาร พบนิ่วในถุงน้ำดีเพิ่มขึ้น
- ทางเดินปัสสาวะ ไตทำงานผิดปกติจากความผิดปกติของ glomeruli
- ระบบประสาท มีโอกาสเกิดลมชัก, stroke และ brain abscess
- กระดูกและข้อ พบ scoliosis ได้มากถึง 3 เท่า ใน cyanotic heart disease ปวดข้อ ข้ออักเสบจากโรคเก๊าท์
- ในกรณีที่ต้องรับการผ่าตัดในผู้ป่วยหญิงควรได้รับคำแนะนำใช้ยาคุมกำเนิด และหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์โดยเด็ดขาด
- ในกรณีที่เป็น Eisenmenger syndrome ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจวินิจฉัยและเพื่อวางแผนการรักษาด้วยวิธีสวนหัวใจ เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้อง
- แม้ว่าจะมี central cyanosis การให้ออกซิเจนจะยังได้ประโยชน์ และควรให้ในผู้ป่วยทุกราย



ภาพที่ 11.1 แนวทางการวินิจฉัยแยกโรค cyanotic heart disease

Eisenmenger Syndrome

เกิดจากโรคหัวใจชนิดที่มี L-R shunt ขนาดใหญ่พอที่ทำให้เกิด irreversible pulmonary vascular disease จนเกิด severe pulmonary hypertension ผู้ป่วยจะมีอาการเหนื่อยง่าย เป็นลมหมดสติ ไอเป็นเลือด และอาการแทรกซ้อนต่างๆ ของ cyanotic heart disease ถ้าผู้ป่วยยังไม่มีภาวะแทรกซ้อนอาจจะไม่มีอาการ มีอัตรารอดชีวิตร้อยละ 77 ที่ 15 ปี และร้อยละ 42 ที่ 25 ปี สาเหตุการตายร้อยละ 30 เกิดจาก sudden death ร้อยละ 25 จากภาวะหัวใจล้มเหลว และร้อยละ 15 จาก pulmonary hemorrhage ส่วนที่เหลือเกิดจากการติดเชื้อ การตั้งครรภ์และผ่าตัด

การตรวจร่างกาย

- Cyanosis, อาจพบนิ้วปุ้ม (clubbing of fingers) ถ้าพบเฉพาะนิ้วเท้าปุ้ม แต่นิ้วมือปกติ จะเรียก differential cyanosis เป็นลักษณะเฉพาะที่พบใน PDA ที่มี reverse shunt เนื่องจากแขน 2 ข้าง ได้รับเลือดที่มีปริมาณ ออกซิเจนสูงกว่าขา โดยแขนขวาได้รับเลือดจาก brachiocephalic trunk ส่วนแขนซ้ายได้รับเลือดจาก left subclavian artery ซึ่งหลอดเลือดทั้งสองอยู่สูงกว่าตำแหน่งของ PDA ขณะที่ขาทั้งสองข้างได้รับเลือดจากเอออร์ตาที่ปนกับเลือดดำจาก PDA
- ตรวจพบลักษณะของ PAH คลำได้ RV heaving และเสียง P2 ดัง ได้ยิน diastolic murmur จาก PR ส่วนเสียง murmur ที่เคยได้ยินใน L-R shunt จะเบาลงหรือแทบจะไม่ได้ยิน

EKG

พบ right axis deviation จาก RA และ RV hypertrophy อาจพบ P-wave ตัวโต (P-pulmonale)

ภาพรังสีทรวงอก

เงาหัวใจโตจาก RV โต เงา pulmonary trunk โต ร่วมกับเงาหลอดเลือดในเนื้อปอดเพิ่มขึ้นแต่เงาหลอดเลือดปอดส่วนปลายจะมีขนาดเล็กแบบ rapid tapering

Echocardiography

ตรวจพบลักษณะของความผิดปกติของหัวใจแต่กำเนิดที่มี bidirectional shunt ร่วมกับ severe pulmonary

hypertension

การรักษา

- หลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์โดยเด็ดขาด
- ดื่มน้ำมาก ๆ ป้องกันภาวะขาดสารน้ำ
- หลีกเลี่ยงการออกกำลังกายที่ต้องออกแรงเบ่งหรือเกร็ง
- ถ้าจำเป็นต้องเข้ารับการผ่าตัด หรือคลอดบุตร ควรได้รับการดูแลจากแพทย์โรคหัวใจที่มีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วย Eisenmenger syndrome
- ถ้าจำเป็นต้องได้รับน้ำเกลือทางหลอดเลือดดำ ควรมีตัวกรองพิเศษที่ใช้ป้องกันไม่ให้เกิด air embolism
- ควรได้รับการตรวจเลือดวัดระดับฮีโมโกลบิน, เกล็ดเลือด, creatinine, กรดยูริก, ปริมาณเหล็กสะสม อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง
- ควรระมัดระวังการใช้ยาที่มีผลลดความดันโลหิต ยาขับปัสสาวะและยาที่มีผลต่อการทำงานของตับและไต
- ควรพิจารณาการใช้ยาขยายหลอดเลือดแดงปอดในผู้ป่วยที่มีอาการเหนื่อยง่ายที่ไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่น

Tetralogy of Fallot (TOF)

เป็นโรคหัวใจแต่กำเนิดที่ประกอบด้วย

1. Subaortic VSD ขนาดใหญ่
2. RV outflow tract obstruction (อาจมี valvular และ/หรือ PS ร่วมด้วย)
3. Overriding aorta
4. RV hypertrophy

อาการขึ้นกับ RV outflow tract obstruction หรือ subpulmonary stenosis ถ้าเป็น pulmonary atresia จะเป็นกลุ่มที่มีอาการหนักที่สุด ขณะที่ผู้ป่วยที่มี subpulmonary stenosis ไม่มาก ผู้ป่วยอาจจะมี cyanosis ไม่ชัดเจน ที่เรียกว่า pink tetralogy (pink-Tet)

นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น aortic arch อยู่ข้างขวาพบร้อยละ 25 พบความผิดปกติของ coronary artery คือ พบ left anterior descending artery มาจาก right coronary artery พบได้ประมาณร้อยละ 3 ถ้ามี secundum ASD ร่วมด้วย (ร้อยละ 15) เรียกว่า Pentalogy of Fallot

ถ้าได้รับการผ่าตัดแก้ไข TOF แล้วผู้ป่วยอาจจะมีอาการเหนื่อยง่ายเนื่องจาก PR หรือใจสั่นจากหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เกิดได้จาก atrial และ ventricular arrhythmia

การตรวจร่างกาย

พบ cyanosis, clubbing of fingers, RV heaving, และได้ยิน systolic murmur ที่บริเวณลิ้นพัลโมนิก อาจไม่ได้ยิน P2 ถ้ามี severe PS ถ้าผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดแก้ไข TOF แล้วจะไม่มี cyanosis ไม่ได้ยินเสียง murmur ใดๆ หรืออาจได้ยิน diastolic murmur จาก PR

EKG

พบ right axis deviation จาก RA และ RV hypertrophy ถ้าหลังผ่าตัดจะพบ complete RBBB

ภาพรังสีทรวงอก

เงาหัวใจโต เห็นลักษณะ RV apex ยกมีลักษณะคล้ายรองเท้าบู๊ท (coeur en sabot), ตำแหน่งของ pulmonary trunk เห็นเป็นรอยเว้า, pulmonary vasculature ลดลง, บางครั้งพบเงาของ aortic arch ด้านขวา

Echocardiography

พบ RV hypertrophy มี VSD ขนาดใหญ่ (nonrestrictive VSD) เนื่องจาก TOF เกิดจาก infundibular septum วางตัวผิดปกติ ทำให้ตำแหน่งของเอออร์ตาคร่อม RV และ LV (overriding aorta) พบ PS ซึ่งอาจมีได้ทุกระดับตั้งแต่ subpulmonary, valvular และ pulmonary atresia

การรักษา

โดยการผ่าตัดทำได้ 2 อย่างคือ ผ่าตัดกล้ามเนื้อบริเวณ RVOT ออกเพื่อแก้ไข subpulmonary stenosis และปิด VSD หรือ ทำ pulmonary valvotomy ถ้ามี valvular PS

การผ่าตัดอีกอย่างจะซับซ้อนมากขึ้นโดยผ่าตัดใส่ RVOT patch ตัดลิ้นพัลโมนิกออก หรือทำ RV-PA conduit

ภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดแก้ไข TOF

ผู้ป่วย TOF ที่มาแผนกอายุรกรรมมักได้รับการผ่าตัดแก้ไขมาก่อน และมักจะมีอาการเหนื่อยง่าย ใจสั่น หรือตรวจร่างกายพบ murmur ปัญหาเหล่านี้อาจเกิดจากมี residual RVOT obstruction, residual VSD, AR หรือ severe PR บางรายมีอาการเนื่องจาก RV dysfunction เป็นเหตุให้เกิด ventricular tachycardia ได้โดยเฉพาะถ้าพบ

QRS complex จาก EKG กว้างเกิน 150 มิลลิวินาที

Severe PR เป็นภาวะแทรกซ้อนระยะหลังที่พบบ่อยที่สุด ถ้ามีหลักฐานว่าผู้ป่วยมีอาการเนื่องจาก RV dysfunction จากการตรวจ cardiac MRI จะมีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นพัลโมนิก

Transposition of Great Arteries (TGA)

ในภาวะปกติ LA ต่อกับ LV และ RA ต่อกับ RV (atrioventricular concordance) และเอออร์ตารับเลือดจาก LV ขณะที่ pulmonary artery (PA) รับเลือดจาก RV (venriculoarterial concordance)

TGA หมายถึงภาวะที่หลอดเลือดใหญ่อยู่ผิดตำแหน่ง จึงรับเลือดจาก ventricle ที่ผิดไปจากเดิม ขณะที่ atrium ต่อกับ ventricle ปกติ (atrioventricular concordance + ventriculoarterial discordance) คือ เอออร์ตาต่อกับ morphologic RV (mRV) และ PA ต่อด้วย morphologic LV (mLV) เพื่อความเข้าใจที่ถูกต้องในการเรียก RV เรียกตามลักษณะของ ventricle ไม่ได้ยึดที่ตำแหน่ง เช่น ลิ้นไตรคัสปิดจะกั้นระหว่าง RA กับ mRV ขณะที่ลิ้นไมตรัลกั้นระหว่าง LA กับ mLV ดังนั้นใน TGA เลือดจาก RA เทเข้า mRV แล้วเทเข้าเอออร์ตา และเลือดที่ฟอกจากปอดเทเข้า LA เทเข้า mLV แล้วเทเข้า PA ดังนั้นผู้ป่วยจำเป็นต้องมี intracardiac shunt ขนาดใหญ่ ที่พบบ่อยที่สุด คือ ASD ซึ่งพบเกือบทุกคน PDA พบ 2 ใน 3 และ VSD พบ 1 ใน 3 จึงทำให้มีอาการตั้งแต่เด็ก ดังนั้นผู้ป่วยที่มาแผนกอายุรศาสตร์มักได้รับการผ่าตัดแก้ไข arterial switch มาก่อน หรือถ้าไม่เคยรักษามักเกิดอาการจาก Eisenmenger syndrome

ถ้ามีความผิดปกติเกิดขึ้นซ้ำซ้อนร่วมด้วย โดยมี atrioventricular discordance ดังนั้นเลือดจาก RA เทเข้า mLV แล้วเทเข้า PA และเลือดที่ฟอกจากปอดเทเข้า LA เทเข้า mRV แล้วเทเข้าเอออร์ตา จะเรียกความผิดปกตินี้ว่า congenitally corrected TGA (cCTGA) เสมือนว่าเลือดไหลเวียนตามสรีรวิทยาปกติ ดังนั้นผู้ป่วยอาจไม่มีอาการจนกว่าจะมีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น ได้แก่ หัวใจห้องขวาล่างล้มเหลว และความผิดปกติของหัวใจแต่กำเนิดอื่นๆ คือ VSD (ร้อยละ 70), PS (ร้อยละ 40), Ebstein-like anomaly ของลิ้นไตรคัสปิด (ร้อยละ 90) ซึ่งทำให้เกิด TR และ complete AV block (ร้อยละ 25) นอกจากนี้ยังพบ ASD, coarctation of aorta, dextrocardia, และ mesocardia ได้

การตรวจร่างกาย

ถ้ามี dextrocardia หรือ mesocardia จะคลำ apex ค่อนมาทางด้านใน ฟังเสียง A2 ดัง หรืออาจคลำได้ ขณะที่ฟังเสียง P2 ไม่ค่อยชัดเพราะตำแหน่ง PA ค่อนไปทางด้านหลัง มักได้ยิน murmur จาก VSD หรือ TR ร่วมกับ systolic murmur จาก PS

EKG

มักพบ Q waveใน precordial leads ข้างขวาและใน lead II, III, aVF เลียนแบบภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย มีความผิดปกติของ conduction system พบ 1st degree AV block ถึงร้อยละ 50 และพบ complete AV block ได้มากถึงร้อยละ 25

ภาพรังสีทรวงอก

เนื่องจากตำแหน่งของ pulmonary trunk มักจะขยับมาทางด้าน medial มากขึ้น เงา PA ทางด้านซ้ายจึงเห็นไม่ชัดเหมือนปกติ

Echocardiography

แสดงตำแหน่งของ mRV จากลักษณะผนังกล้ามเนื้อหัวใจที่เต็มไปด้วย trabeculation และติดกับลิ้นไตรคัสปิด ส่วนผนังกล้ามเนื้อหัวใจของ mLV จะเรียบกว่าและติดกับลิ้นไมตรัล และจำเป็นต้องแสดงตำแหน่งและความสัมพันธ์ของ PA และเอออร์ตาเพื่อยืนยันลักษณะของ TGA มองหาความผิดปกติของหัวใจอื่นๆ ที่สำคัญคือ VSD และ PS ลักษณะของลิ้นไตรคัสปิดและลิ้นไมตรัล รวมถึง atrioventricular regurgitation

การรักษา

ใน cCTGA ที่ยังไม่เคยได้รับการการผ่าตัดมาก่อน ถ้ามี severe TR หรือ MR ควรได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ และควรทำก่อนที่จะเกิด RV หรือ LV dysfunction นอกจากนี้ควรได้รับการผ่าตัดปิด VSD และแก้ไข PS และพิจารณาใส่ permanent pacemaker ในรายที่มี complete AV block

การป้องกัน Infective Endocarditis ในผู้ป่วยโรคหัวใจแต่กำเนิด

ผู้ป่วยควรได้รับยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกัน endocarditis เมื่อรับการตรวจสุขภาพในช่องปาก ถ้า

- เคยได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม หรือซ่อม

ลิ้นหัวใจด้วยอุปกรณ์เทียม

- เคยเป็น infective endocarditis มาก่อน
- cyanotic heart disease ที่ไม่เคยได้รับการผ่าตัดมาก่อน หรือผ่าตัดทำ palliative shunt
- ภายใน 6 เดือนแรกหลังรักษาความผิดปกติของหัวใจแต่กำเนิดโดยปิดรูรั่วโดยใช้อุปกรณ์เทียม
- มีรูรั่วแม้ว่าได้รับการผ่าตัดแก้ไขไปแล้ว

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. ACC/AHA 2008 Guidelines for the management of adults with congenital heart disease. Circulation 2008;118.
2. Braunwald's Heart disease 8th edition. Saunders Elsevier 2008:1561-603.
3. Adult congenital heart disease. Wiley-Blackwell; 2009:1-156.

12 Endocarditis, Myocarditis, Pericarditis

เมทินี กิตติโพวานนท์

การติดเชื้อที่เยื่อบุหัวใจชั้นใน (Infective Endocarditis)

การติดเชื้อที่เยื่อบุหัวใจชั้นใน (infective endocarditis, IE) หมายถึง การอักเสบติดเชื้อของผิวเนื้อเยื่อชั้นในสุดของหัวใจที่สัมผัสกับเลือด ได้แก่ ลิ้นหัวใจ และผนังหลอดเลือด ทั้งนี้ยังมีความหมายครอบคลุมถึงการติดเชื้อของ pacemaker lead และ automatic implantable cardioverter-defibrillator (AICD) ด้วย

การวินิจฉัย[1]

ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตาม modified Duke criteria ดังนี้

Definite IE

จาก pathological หรือ clinical criteria

1. **Pathological criteria** ข้อใดข้อหนึ่ง

1.1 ตรวจพบเชื้อสาเหตุ จากการเพาะเชื้อโรคได้จาก vegetation ในหัวใจหรือ vegetation จาก septic emboli หรือ intracardiac abscess

1.2 พบพยาธิสภาพของ IE หมายถึง ตรวจพบ vegetation หรือ intracardiac abscess ที่มีพยาธิสภาพบ่งบอกว่าเป็น active IE

2. **Clinical criteria** ได้แก่

- 2 major criteria หรือ
- 1 major criterion + 3 minor criteria หรือ
- 5 minor criteria

Major criteria มี 2 ข้อคือ

1. พบเชื้อในกระแสเลือด ที่มีลักษณะดังนี้

- เป็นเชื้อโรคที่พบได้บ่อย ที่เป็นสาเหตุของ IE ได้แก่ Streptococcus viridians, streptococcus bovis, หรือ HACEK หรือ community acquired Staphylococcus aureus หรือ enterococci โดยที่ไม่พบตำแหน่งติดเชื้อที่อื่น
- การตรวจพบเชื้อโรคในเลือดต้องเจาะ > 1 ครั้ง เพื่อสนับสนุนว่ามี persistent bacteremia แม้ว่าจะไม่มีไข้ ดังนั้นถ้าเจาะเลือด 2 ขวด ขวดที่ 1 และ 2 ควรเจาะห่างกัน ≥ 12 ชม. ถ้าเจาะเลือด 4 ขวด ควรตรวจพบเชื้อโรค 3 ใน 4 ขวดขึ้นไป โดยใช้เวลาเจาะเลือดทั้งหมด > 1 ชม. ยกเว้นการติดเชื้อ Coxiella burnetii แม้ว่าพบเชื้อเพียง 1 ขวดหรือตรวจพบ IgG > 1 : 800 สามารถให้การวินิจฉัยได้

2. พบหลักฐานว่ามีการติดเชื้อที่เยื่อบุหัวใจ

- ตรวจร่างกายพบเสียงลิ้นหัวใจรั่วที่ไม่เคยมีมาก่อน
- Echocardiography พบ oscillating mass ที่เยื่อบุหัวใจ, ลิ้นหัวใจ, สาย pacemaker หรืออุปกรณ์ต่างๆ ที่ใส่อยู่ในหัวใจ หรือพบ intracardiac abscess หรือ prosthetic valve dehiscence

Minor criteria มี 5 ข้อ

1. มีปัจจัยเสี่ยงของ IE ได้แก่ เคยเป็น IE มาก่อน, มีลิ้นหัวใจเทียม, ฉีดยาเสพติดเข้าหลอดเลือดดำ, mitral valve prolapse, cyanotic congenital heart disease หรือภาวะใดก็ตามที่ทำให้แรงดันเลือดในหัวใจเปลี่ยนแปลงเกิด turbulent flow เช่น ventricular septal defect (VSD), hypertrophic cardiomyopathy (HCM) เป็นต้น

2. ไข้ อุณหภูมิ > 38 องศาเซลเซียส

3. Vascular phenomenon ได้แก่ septic emboli, mycotic aneurysm หรือ Janeway's lesions, intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhage

4. Immunologic phenomenon ได้แก่ glomerulonephrits, Osler's node, Roth spots และ rheumatoid factor

5. การตรวจพบเชื้อโรคในเลือดที่ไม่เข้ากับเกณฑ์หลัก

Possible IE

- 1 major criterion + 1 minor criteria
- 3 minor criteria

Rejected IE

มีคำวินิจฉัยอื่นที่อธิบายอาการได้, อาการหายไปได้หลังได้รับยาปฏิชีวนะ < 4 วัน, ได้รับการผ่าตัดหรือตรวจศพภายใน 4 วันหลังรักษาแต่ไม่พบพยาธิสภาพของ IE

ความแตกต่างของ IE ในยุคปัจจุบัน[2]

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลก่อนและหลังปี ค.ศ. 2000 พบว่ามีความแตกต่างในหลายประการ

1. **ลักษณะผู้ป่วย** ในอดีตผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีโรคลิ้นหัวใจมาก่อนโดยเฉพาะโรคลิ้นหัวใจรูมาติกแต่ปัจจุบันพบว่า > 1 ใน 3 ไม่มีประวัติโรคหัวใจมาก่อน พบผู้สูงอายุมากขึ้น และผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มเสี่ยง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจเทียม มีเครื่อง pacemaker, AICD, venous catheter และผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำ hemodialysis

2. **เชื้อสาเหตุ** ในปี ค.ศ. 1996 พบเชื้อเป็น *Streptococci* ร้อยละ 43, *Staphylococci* ร้อยละ 30, แบคทีเรียแกรมลบร้อยละ 10 และ enterococci ร้อยละ 53 แต่ปัจจุบันพบ *Staph. aureus*ร้อยละ 31, *Streptococci* ร้อยละ 17, และ coagulase negative *Staphylococci* ร้อยละ 11[4]

3. **ลักษณะทางคลินิก** เมื่อก่อนผู้ป่วยมักมีอาการ > 4-6 สัปดาห์ เป็นแบบ subacute IE แต่ปัจจุบันอาการเกิดขึ้นเร็วส่วนใหญ่ < 30 วันและมีอาการรุนแรงแบบ acute IE มีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นได้บ่อย พบภาวะหัวใจวายร้อยละ 32, embolism ร้อยละ 22, stroke ร้อยละ 17 และ intracardiac abscess ร้อยละ 14

แม้ปัจจุบันมีการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างแพร่หลายแต่อัตราตายจาก IE ไม่ลดลง (ร้อยละ 15-20 และอัตราตายภายใน 1 ปีสูงร้อยละ 40)4 และแม้จะมีการใช้ยาปฏิชีวนะในการป้องกัน IE ก่อนการถอนฟันหรือทำหัตถการในช่องปาก แต่พบ IE ที่เกิดจาก *S. aureus* กับ IE ที่เกิดในลิ้นหัวใจเทียมเพิ่มขึ้น[5]

การสืบค้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC พบจำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น เป็นนิวโตรฟิลเพิ่มขึ้นและอาจพบ band form พบซีดชนิดเม็ดเลือดแดงขนาดปกติ เนื่องจากอาการและอาการแสดงของ IE คล้ายคลึงกับการติดเชื้อที่ระบบอื่น หรือการอักเสบอื่นๆ ที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ หรือมะเร็งบางชนิด จึงจำเป็นต้องส่งตรวจเพื่อครอบคลุมเกณฑ์การวินิจฉัยทั้งหมด ได้แก่ ตรวจปัสสาวะเพื่อหาลักษณะของ microscopic hematuria ส่งเลือดตรวจ CRP และ ESR เป็นต้น

การเพาะเชื้อจากเลือด

ควรเจาะเลือดส่งเพาะเชื้อก่อนให้ยาปฏิชีวนะและตรวจซ้ำในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังรักษา เนื่องจากผู้ป่วยที่ยังตรวจพบเชื้อโรคในเลือดหลังรักษาแล้ว 3 วันมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนเพิ่มขึ้น และถ้ายังตรวจพบเชื้อหลังรักษา 7 วันเป็นข้อบ่งชี้สำคัญในการพิจารณารักษาด้วยการผ่าตัด

EKG

ควรตรวจตั้งแต่เริ่มวินิจฉัย IE ถ้าพบลักษณะของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดบ่งบอกถึงภาวะแทรกซ้อนจาก coronary artery embolism แต่ถ้าพบ AV block หรือ BBB จะสัมพันธ์กับ paravalvular หรือ perivalvular abscess หรือ myocardial abscess เกิดจากการติดเชื้อได้ลุกลามมาถึง conduction system[6]

ภาพรังสีทรวงอก

ควรส่งตรวจเพื่อช่วยประเมินภาวะหัวใจวายที่เกิดจาก IE ที่ลิ้นไมตรัล ลิ้นเอออร์ติก หรือ septic pulmonary emboli หรือ pulmonary infarction ที่เกิดจาก IE ของลิ้นไตรคัสปิด

Echocardiography

จำเป็นต้องทำเพื่อวินิจฉัยและหาภาวะแทรกซ้อน เช่น valve perforation, paravalvular abscess หรือประเมินการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ และวัดความดันในหลอดเลือดแดงปอด สามารถตรวจได้ 2 วิธี คือ transthoracic echocardiography (TTE) และ transesophageal echocardiography (TEE) TTE ตรวจได้ง่าย สามารถทำได้เลยทันที จะมองเห็น vegetation ที่มีขนาด ≥ 5 มม. แต่ถ้าผู้ป่วยมีลิ้นหัวใจเทียมจะมี artifact ทำให้มองเห็นไม่ชัด TEE แม้ว่าผู้ป่วยต้องงดน้ำงดอาหารและอาจต้องฉีดยาสลบขนาดต่ำๆ ก่อนตรวจ แต่สามารถวินิจฉัย IE ได้แม่นยำกว่าเนื่องจากสามารถมองเห็น vegetation ≥ 1 มม. และตรวจผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจเทียมได้ดีกว่า ความไวของ TTE และ TEE ในการตรวจพบ vegetation คือร้อยละ 75 กับร้อยละ 85-90 ตามลำดับ แต่มีความจำเพาะ > ร้อยละ 90 ทั้งสองวิธี แต่ในการวินิจฉัย perivalvular abscess TTE และ TEE มีความไวร้อยละ 50 กับร้อยละ 90 ตามลำดับ[7]

การรักษา[8]

เลือกยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ bactericidal ทางหลอด

เลือดดำนาน 6 สัปดาห์ การเลือกยาพิจารณาจากปัจจัยต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยเคยได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนหรือไม่

2. เป็น IE ชนิดใด มีลิ้นหัวใจเทียมหรือไม่? ถ้าเป็น IE เกิดขึ้นภายในปีแรกหลังผ่าตัดหรือไม่?

3. ระบาดวิทยาของเชื้อโรค ปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย และการดื้อยาปฏิชีวนะ

ถ้าผู้ป่วยมีไข้ และอาการต่างๆ ที่เข้าได้กับ IE แต่ยังไม่ได้เพาะเชื้อในเลือด สามารถให้ยาปฏิชีวนะได้ทันทีหลังจากเจาะเลือดเพาะเชื้อ ถ้าเป็น native valve IE หรือ IE ในลิ้นหัวใจเทียมที่เกิดขึ้นหลังผ่าตัด > 1 ปี แนะนำให้ ampicillin /sulbactam หรือ amoxicillin/clavulanate + gentamicin + ciprofloxacin ส่วน IE ของลิ้นหัวใจเทียมที่เกิดขึ้นภายใน 1 ปีหลังผ่าตัดให้เลือกใช้ vancomycin + gentamicin + rifampicin เมื่อได้ผลเพาะเชื้อค่อยปรับเปลี่ยนตามความเหมาะสม

การผ่าตัด

ข้อบ่งชี้ คือ

1. มี aortic หรือ mitral regurgitation ทำให้เกิดหัวใจวายหรือ cardiogenic shock

2. Intracardiac abscess, fistula หรือ perforation

3. มีอาการ และตรวจพบเชื้อในเลือดหลังรักษา 7-10 วัน (persistent bacteremia)

4. IE ที่เกิดจากเชื้อรา

การป้องกัน[9]

การป้องกัน IE ในผู้ป่วยโรคหัวใจที่ต้องทำหัตถการในช่องปาก มีข้อบ่งชี้ คือ

1. ผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจเทียม หรือหลังผ่าตัดซ่อมลิ้นหัวใจที่มีโครงลิ้นหัวใจ

2. มีประวัติเคยเป็น IE

3. โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีลักษณะต่อไปนี้

- โรคหัวใจพิการชนิดเขียว (cyanotic congenital heart) ที่ยังไม่ได้รับการผ่าตัดแก้ไข
- โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่ได้รับการแก้ไขหรือผ่าตัดภายใน 6 เดือนแรก
- โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่ได้รับการแก้ไขหรือผ่าตัด แต่ทำไม่สมบูรณ์มีรอยโรคหลงเหลือ

4. ผู้ป่วยหลังเปลี่ยนหัวใจที่ตรวจพบลิ้นหัวใจรั่ว (cardiac valvulopathy)

การป้องกัน IE ก่อนทำหัตถการในช่องปาก

ให้รับประทาน amoxicillin 2 กรัม 30-60 นาทีก่อนทำ ถ้ารับประทานไม่ได้ เปลี่ยนเป็น ampicillin 2 กรัมหรือ cefazolin หรือ ceftriaxone 1 กรัม ฉีดทางหลอดเลือดดำหรือเข้ากล้ามเนื้อแทน

ถ้าแพ้ยา penicillin หรือ ampicillin ให้รับประทาน cephalexin 2 กรัมหรือ clindamycin 600 มก. หรือ azithromycin หรือ clarithromycin 500 มก. แต่ถ้ารับประทานไม่ได้ ให้ cefazolin หรือ ceftriaxone 1 กรัมฉีด หรือ clindamycin 600 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำหรือเข้ากล้ามเนื้อแทน

กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (Myocarditis)

สาเหตุ[10]

1. โรคติดเชื้อ

- ไวรัส ได้แก่ adenovirus, echovirus, enterovirus (เช่น Coxsackie virus), herpes virus (CMV, EBV, human herpesvirus 6), ไวรัสตับอักเสบซี, เอชไอวี, influenza A, Parvovirus B19
- แบคทีเรีย ได้แก่ *Mycobacterium tuberculosis, Chlamydia, Legionella, Corynebacterium diphtheria, Staphylococcus, Streptococcus A, Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma*
- เชื้อรา ได้แก่ aspergillus, candida, cryptococcus, actinomyces
- พยาธิ ได้แก่ *Echinococcus granulosus, Trichinella spiralis*
- โปรโตซัว ได้แก่ *Toxoplasma gondii, Trypanosome cruzi*
- ริคเก็ตเซีย ได้แก่ *Coxille burnetii, Rickettsia typhi*
- สไปโรขีต ได้แก่ *Borrelia burgdorferi, Leptospira, Treponema pallidum*

2. โรคออโตอิมมูน ได้แก่ SLE, rheumatoid arthritis, scleroderma, dermatomyositis, sarcoidosis, giant ell myocarditis, Kawasaki disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, celiac disease, lymphofollicular myocarditis, hypereosinophilic syndrome, Churg-Strauss syndrome

3. Drug hypersensitivity ได้แก่ penicillin, ampi-

cillin, cephalosporin, tetracycline, sulfonamide, loop/thiazide diuretics, methyldopa, tricyclic antidepressant, benzodiazepine, clozapine, smallpox vaccine, tetanus toxoid

4. พิษจากยา ได้แก่ amphetamine, anthracycline, catecholamine, cocaine, cyclophosphamide, 5-fluorouracil, phenytoin, trastuzumab

5. แอลกอฮอล์

6. อื่นๆ ได้แก่ สารหนู, copper, iron, radiotherapy, thyrotoxicosis

7. ไม่ทราบสาเหตุ > ร้อยละ 50

สาเหตุที่พบบ่อยที่สุด คือ *การติดเชื้อไวรัส* ข้อมูลในสัตว์ทดลองพบว่าเมื่อไวรัสเข้าสู่กล้ามเนื้อหัวใจ ภายใน 3 วัน ไวรัสจะเพิ่มจำนวนมากขึ้นขณะที่ร่างกายตอบสนองโดยสร้างภูมิต้านทาน (ระยะเฉียบพลัน) จะตรวจพบ NK cell, macrophage, และ T lymphocyte และ cytokine ต่างๆ ได้แก่ TNF, IL-1, IL-6 รวมทั้งแอนติบอดี ภายใน 14 วัน (ระยะกึ่งเฉียบพลัน) ขบวนการต่างๆ เหล่านี้จะพยายามกำจัดเชื้อไวรัส แต่ส่งผลร้ายต่อกล้ามเนื้อหัวใจ หลังจากนั้นจะเข้าสู่ระยะเรื้อรัง (dilated cardiomyopathy) จะตรวจพบว่ามีพังผืดในหัวใจ หัวใจโต และกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายบีบตัวลดลง ในระยะนี้อาจพบไวรัสจีโนมหรือไม่ก็ได้[11,12]

การวินิจฉัย

ผู้ป่วยมีอาการและความรุนแรงได้หลายแบบ ตั้งแต่ไม่มีอาการแต่ตรวจพบว่าหัวใจโตและกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายบีบตัวลดลง หรือมีอาการเจ็บหน้าอกคล้ายคลึงกับโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหรือภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ หัวใจเต้นผิดจังหวะ, หัวใจวาย หรือรุนแรงถึงขั้นเกิด cardiogenic shock หรือเสียชีวิตฉับพลัน

การสืบค้น

EKG[13]

ความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุด คือ sinus tachycardia นอกนั้นจะพบ nonspecific T wave หรือ ST segment change หรือ ST segment elevation บางครั้งอาจคล้ายการเปลี่ยนแปลงในภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย แม้ว่า EKG จะมีความไวต่ำแต่ต้องทำทุกรายเพราะถ้าพบ Q wave, QRS complex กว้างมากกว่า 120 มิลลิวินาที หรือ LBBB ที่ไม่เคยมีมาก่อน จะมีอัตราต้องผ่าตัดปลูกถ่ายหัวใจ หรือเสียชีวิตสูงขึ้น

Echocardiography[14]

เพื่อวัดขนาดหัวใจ ความหนากล้ามเนื้อหัวใจ ประเมินการทำงานทั้ง systolic และ diastolic function ต้องตรวจทุกรายเพื่อแยกสาเหตุอื่นๆ ของภาวะหัวใจวาย พบว่าผู้ป่วย fulminant myocarditis มักจะยังไม่มีหัวใจโต ผนังกล้ามเนื้อหัวใจอาจหนาได้จากการบวม แต่ในภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบเฉียบพลันมักมีหัวใจห้องล่างซ้ายโตมาก แต่ความหนาของกล้ามเนื้อหัวใจปกติ นอกจากนี้ควรดูน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ และลิ่มเลือดในห้องหัวใจซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 25

ภาพรังสีทรวงอก

เงาหัวใจจากภาพรังสีทรวงอกโตกว่าปกติ อาจพบน้ำในช่องปอด หรือลักษณะของภาวะหัวใจวาย เงาหัวใจอาจจะยังไม่โต

การตรวจเลือด

พบระดับ cardiac troponin T และ troponin I มากกว่าปกติและพบได้บ่อย ในขณะที่ค่า CK-MB อาจปกติ ควรตรวจเลือดดูการอักเสบในร่างกาย เช่น ESR และ CRP แต่การตรวจเหล่านี้ไม่จำเพาะ

ตรวจซีโรโลยีของไวรัส ไม่ใช่สิ่งจำเป็นที่ต้องทำทุกรายเพราะพบซีโรโลยีของไวรัสผิดปกติเพียงร้อยละ 4[15] และถ้าพบ IgG ต่อไวรัสก็อาจเป็นจาก reactivation reinfection ไม่ได้ยืนยันว่าเป็นสาเหตุของกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบในครั้งนี้

Cardiac MRI

Cardiac MRI สามารถประเมินได้ว่ามีการอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจหรือไม่ แต่ความจำเพาะยังไม่ดีนัก มีเทคนิคที่เรียกว่า late gadolinium enhancement จะประเมินความเสียหายของกล้ามเนื้อหัวใจได้ ปัจจุบัน cardiac MRI เป็นการตรวจที่มีความไวและความจำเพาะสูงที่สุดโดยผู้ป่วยไม่ต้องเสี่ยงและมีประโยชน์มากในการระบุตำแหน่งกล้ามเนื้อหัวใจที่อักเสบก่อนส่งผู้ป่วยไปทำ endomyocardial biopsy

Endomyocardial Biopsy

ยังเป็นวิธีตรวจมาตรฐานในปัจจุบัน โดยอ้างอิง

เกณฑ์ตาม Dallas คือ พบการแทรกซึมของโมโนนิวเคลียร์เซลล์ (T lymphocyte และ macrophage) เป็นหย่อมๆ หรือทั่วไป > 14 เซลล์/ตร.มม. และพบ HLA class II โมเลกุล[16] สามารถส่งชิ้นกล้ามเนื้อหัวใจตรวจหาเชื้อไวรัสได้ ภาวะแทรกซ้อนรุนแรงเกิดได้ < ร้อยละ 1 แต่จะได้ประโยชน์ถ้าตัดชิ้นเนื้อได้ตรงตำแหน่งอักเสบ จึงแนะนำว่าควรทำถ้าสงสัย fulminant myocarditis และ giant cell myocarditis[13] กล่าวคือ

- ผู้ป่วยมีอาการหัวใจวายรุนแรงเกิดขึ้นเร็วภายใน 2 สัปดาห์ ขณะที่หัวใจห้องล่างซ้ายขนาดปกติหรือโตก็ได้
- ผู้ป่วยมีอาการหัวใจวายเกิดขึ้นภายใน 2 สัปดาห์-3 เดือน หัวใจห้องล่างซ้ายโต ร่วมกับมี ventricular arrhythmia, Mobitz type II หรือ complete AV block
- ผู้ป่วยมีอาการหัวใจวายที่รักษาเต็มที่แล้วแต่ไม่ตอบสนองภายใน 2 สัปดาห์
- ผู้ป่วยไม่มีลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งข้างต้น ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการตัดชิ้นกล้ามเนื้อหัวใจ

การรักษา[10,13]

การรักษาที่สำคัญที่สุด คือ ให้การดูแลรักษาประคับประคองแบบผู้ป่วย systolic heart failure ถ้าไม่ตอบสนองต่อการรักษาควรปรึกษาศัลยแพทย์หัวใจเพื่อพิจารณาใส่ ventricular assist device และเตรียมผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจ ส่วนบทบาทของยากดภูมิคุ้มกันมีข้อจำกัดและได้ประโยชน์ในโรคกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบชนิด cardiac sarcoidosis, fulminant myocarditis และ giant cell myocarditis

ใน giant cell myocarditis การให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับ cyclosporine (อาจให้ azathioprine หรือ muronomab-CDs) ร่วมด้วยช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้ถึง 12 เดือนเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้ยาจะมีอัตราการรอดชีวิตประมาณ 3 เดือน

ยาต้านไวรัสไม่มีประโยชน์ใดๆ เพราะส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีอาการหลายสัปดาห์หลังรับเชื้อ ทำนองเดียวกันกับ intravenous immunoglobulin ยังไม่มีบทบาทในการรักษา

เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (Pericarditis)

เยื่อหุ้มหัวใจปกติมี 2 ชั้น ชั้นนอก (parietal pericardium) หนาไม่เกิน 2 มม. และชั้นใน (visceral pericardium) ระหว่างชั้นทั้งสองจะมีสารน้ำไม่เกิน 15-35 มล. ฉาบอยู่เพื่อลดแรงเสียดทาน ถ้ามีการอักเสบของเยื่อหุ้มหัวใจ อาจได้ยินเสียงเสียดสีกันระหว่างเยื่อหุ้มหัวใจทั้งสองชั้น (pericardial friction rub) ขณะที่ปริมาณสารน้ำดังกล่าวจะเพิ่มขึ้นตอบสนองต่อขบวนการอักเสบ แบ่งประเภทของเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบตามระยะเวลา เป็นเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเฉียบพลัน (acute pericarditis) มีอาการภายใน 1 หนึ่งสัปดาห์ เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบกึ่งเฉียบพลัน (subacute pericarditis) มีอาการเป็นสัปดาห์ และเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเรื้อรัง ซึ่งจะมีสาเหตุและอาการแตกต่างออกไป

สาเหตุ[17]

สาเหตุส่วนใหญ่ (ร้อยละ 80-90) ของ acute pericarditis เกิดจากการติดเชื้อไวรัส หรือไม่ทราบสาเหตุ ถ้าแบ่งตามสาเหตุเป็นการติดเชื้อกับไม่ใช่ติดเชื้อ พบว่า 2 ใน 3 เกิดจากการติดเชื้อ โดยเป็นเชื้อไวรัสบ่อยที่สุด ได้แก่ echovirus, coxsackievirus, influenza, EBV, CMV, adenovirus, VZV, rubella, mumps, HBV, HCV, HIV, parvovirus B19, และ human herpes virus 6 เชื้อโรคอื่นๆ พบได้บ้าง เช่น แบคทีเรีย เชื้อรา และปรสิต

Acute pericarditis ที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ พบ 1 ใน 3 ของผู้ป่วย เกิดจาก

- Autoimmune pericarditis (< ร้อยละ 10) ได้แก่ pericardial injury syndrome (post-myocardial infarction syndrome, postpericardiotomy syndrome, post traumatic pericarditis, หลังทำหัตถการกับหัวใจ (เช่น postpacemaker insertion, post ablation, post percutaneous coronary interventions) และ pericarditis จากโรคออโตอิมมูน เช่น SLE, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis เป็นต้น
- มะเร็ง (ร้อยละ 5-7) จากมะเร็งที่อื่นกระจายมา ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ส่วนมะเร็งเยื่อหุ้มหัวใจ mesothelioma พบได้น้อยมาก
- สาเหตุอื่นๆ พบได้น้อยมาก ได้แก่ เมตาบอลิก (uremia, myxedema), ยา (procainamide, hydralazine, isoniazid, phenytoin, penicillins, doxorubicin daunorubicin), จากภยันตรายต่อช่องอก, หลอดอาหารทะลุ, การฉายแสง และ iatrogenic

การวินิจฉัย[18]

อาการที่สำคัญที่สุดคือ เจ็บหน้าอก ซึ่งมีลักษณะเด่นคือ เจ็บแปลบกลางหน้าอก สัมพันธ์กับการหายใจเข้าลึกๆ หรือนอนหงาย เจ็บร้าวไปที่สะบัก อาการจะทุเลาลง

ถ้านั่งโน้มตัวมาข้างหน้า ต้องแยกจากภาวะหัวใจขาดเลือด และภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดผู้ป่วยอาจมีไข้ต่ำๆ หรือมีอาการนำคล้ายไข้หวัดก่อนเจ็บหน้าอก บางคนมีอาการใจสั่นเนื่องจาก atrial arrhythmia ในรายที่อาการรุนแรงอาจหอบเหนื่อย หรือมีอาการจาก cardiac tamponade

ตรวจร่างกาย อาจได้ยินเสียง pericardial friction rub แต่ถ้าผู้ป่วยมีสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจมากอาจไม่ได้ยินเสียงนี้

การสืบค้น

EKG[19]

การเปลี่ยนแปลงของ EKG ขึ้นกับระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนถึงเวลาที่ตรวจ acute pericarditis จะพบ ST segment elevation และ PR segment depression ในหลายๆ lead ยกเว้น aVR จะมี PR segment elevation หลังจากนั้น ST segment จะกลับมาเป็นปกติ แต่จะเริ่มเห็น T wave inversion ก่อนที่ T wave จะกลับมาปกติ ข้อสังเกตที่สำคัญใน pericarditis ที่แตกต่างจากภาวะหัวใจขาดเลือด คือ ใน pericarditis ขณะที่พบ ST segment elevation จะไม่มี T wave inversion ถ้าพบการเปลี่ยนแปลงทั้ง 2 อย่างพร้อมๆ กัน จะต้องสงสัยว่าเกิดจากภาวะหัวใจขาดเลือด

ภาพรังสีทรวงอก

มักจะปกติ แต่ถ้ามีสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ > 200 มล. จะเห็นเงาหัวใจโตกว่าปกติ และอาจพบสารน้ำในช่องปอดร่วมด้วย

Echocardiography

พบสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ ปริมาณตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงมากจนเกิด cardiac tamponade แต่ผู้ป่วย acute pericarditis บางรายอาจไม่พบสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ

การตรวจเลือด

เพื่อสนับสนุนว่ามีการอักเสบในร่างกาย โดยตรวจ ESR, CRP, และ CBC และการตรวจเพื่อดูว่ามีการอักเสบลุกลามเข้าไปในกล้ามเนื้อหัวใจ (myopericarditis) โดยตรวจ CK-MB และ troponin

การรักษา[17]

Acute pericarditis ที่เกิดจากติดเชื้อไวรัสหรือไม่ทราบสาเหตุ มักตอบสนองดีต่อการให้ยาต้านการอักเสบ ทั้งแอสไพริน 300-800 มก. ทุก 6-8 ชม. หรือ NSAID เช่น indomethacin 75-150 มก./วัน, ibuprofen 1,600-3,200 มก./วัน นาน 1-2 สัปดาห์ แต่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ NSAID ใน post myocardial infarction pericarditis

โดยทั่วไปเมื่อให้การวินิจฉัยว่า pericarditis สามารถให้การรักษาข้างต้นได้โดยที่ไม่จำเป็นส่งตรวจเต็มที่เพื่อหาสาเหตุ ไม่จำเป็นต้องรับไว้ในโรงพยาบาลยกเว้นมีพยากรณ์โรคไม่ดี ได้แก่ ไข้สูง (> 38 องศาเซลเซียส), อาการกึ่งเฉียบพลัน, มีสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจปริมาณมาก, มี cardiac tamponade, ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยแอสไพรินหรือ NSAID ภายใน 1 สัปดาห์

มีข้อมูลสนับสนุนการใช้ colchicine 2 มก./วัน ใน post-pericardiotomy syndrome หรือให้ร่วมกับการรักษาข้างต้นเพื่อลดอาการและการกลับเป็นซ้ำ[20] ส่วนการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์อาจทำให้เกิด pericarditis ซ้ำ จะให้ก็ต่อเมื่อไม่ตอบสนองต่อแอสไพรินหรือ NSAID

การเจาะตรวจสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardiocentesis) มีข้อบ่งชี้ถ้ามีปริมาณมาก จำเป็นต้องตรวจหาสาเหตุ หรือมี cardiac tamponade

Constrictive Pericarditis[18]

เมื่อเวลาผ่านไปหลังจากเกิด pericarditis เยื่อหุ้มหัวใจจะมีการหนาตัว แข็ง เป็นพังผืดโอบรัดรอบหัวใจ ทำให้หัวใจไม่สามารถขยายตัวเพื่อรับเลือดเข้าสู่หัวใจในช่วงไดแอสโตลีได้ตามปกติ ทำให้ความดันในห้องหัวใจทั้ง 4 ห้องในช่วง end diastole เท่ากัน ตามปกติเวลาหายใจเข้าออกความดันในทรวงอกและช่องเยื่อหุ้มหัวใจจะเปลี่ยนไปในทิศทางเดียวกัน แต่ใน constrictive pericarditis เยื่อหุ้มหัวใจที่หนาตัวเป็นเหมือนเปลือกแข็งรอบหัวใจ จึงขวางกั้นการเปลี่ยนแปลงความดัน เมื่อผู้ป่วยหายใจเข้า ความดันในทรวงอกลดลง แต่ความดันในช่องเยื่อหุ้มหัวใจจะไม่ลดลงตาม เกิดลักษณะของ Kussmaul's sign

สาเหตุ

ที่พบได้บ่อยได้แก่ วัณโรคเยื่อหุ้มหัวใจ, หลังการผ่าตัดหัวใจ, การฉายแสงบริเวณทรวงอก, และเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุ (chronic idiopathic pericarditis)

การวินิจฉัย[18]

อาการที่สำคัญที่สุดคือ อาการเนื่องจากหัวใจซีกขวาล้มเหลว ผู้ป่วยจะมีขาบวม ท้องโต บางคนมีอาการใจสั่นเนื่องจาก atrial arrhythmia ตรวจร่างกายพบหลอดเลือดดำที่คอโป่ง มองเห็น rapid y-descent (M หรือ W- shaped venous wave) เวลาหายใจเข้า JVP ไม่ลดลง หรือเพิ่มขึ้น (Kussmaul's sign) หรือ ตรวจพบ pulsus paradoxus ได้ ต้องแยกจากภาวะ restrictive cardiomyopathy แต่ถ้าได้ยินเสียง pericardial knock จะเป็นเสียงที่ได้ยินช่วงต้นของช่วงไดแอสโตลีจะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย

ภาพรังสีทรวงอก

ตรวจพบเงาของเยื่อหุ้มหัวใจจาก lateral film หรือพบเยื่อหุ้มหัวใจหนา > 2 มม. จาก CT หรือ MRI อย่างไรก็ตาม พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 18 มีความหนาของเยื่อหุ้มหัวใจปกติ แต่อาการดีขึ้นหลังผ่าตัด[21]

Echocardiography

โดยวิธี doppler echocardiography พบว่าหัวใจห้องล่างซ้ายและขวาทำงานผิดปกติในการขยายตัวรับเลือดในช่วงต้นของไดแอสโตลี การเปลี่ยนแปลงนี้เห็นชัดขึ้นเวลาหายใจเข้า พบ IVC โป่งพอง และตรวจไม่พบสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ แต่ถ้ามีอาการแสดงเหมือน constrictive pericarditis แต่พบสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจเรียกว่า effusive constrictive pericarditis

การสวนหัวใจ

ควรทำหากการตรวจอื่นๆ ไม่ชัดเจน เพื่อวัดความดันในห้องหัวใจ โดยจะพบว่าหัวใจห้องล่างซ้ายและขวามีความดัน end diastole เท่ากัน เวลาหายใจเข้าออกจะเห็นความแตกต่างของความดันซีสโตลิกในหัวใจห้องล่างซ้ายและขวาชัดเจนขึ้น (ventricular interdependence) และความดันในหลอดเลือดแดงปอดไม่สูง

การรักษา

มีการใช้ยาต้านการอักเสบ เช่น คอร์ติโคสเตียรอยด์, colchicine หรือ NSAID ในการรักษา transient constrictive pericarditis ที่มีอาการไม่นานให้ดีขึ้นได้[22] แต่โดยทั่วไปการรักษามาตรฐาน คือ การผ่าตัด pericardial decortication ลอกเอา visceral และ parietal pericardium ออก มักได้ผลดียกเว้น constrictive pericarditis จากการฉายรังสีบริเวณทรวงอก อัตราตายโดยรวม > ร้อยละ 6[23,24]

เอกสารอ้างอิง

1. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation 2005;111:e394-434.
2. Htwe TH, Khardori NM. Cardiac emergencies: infective endocarditis, pericarditis, and myocarditis. Med Clin North Am 2012;96:1149-69.
3. Sandre RM, Shafran SD. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years. Clin Infect Dis 1996;22:276-86.
4. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Arch Intern Med 2009;169:463-73.
5. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia JF, Le Moing V, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. J Am Coll Cardiol 2012;59:1968-76.
6. Graupner C, Vilacosta I, SanRoman J, Ronderos R, Sarria C, Fernandez C, et al. Periannular extension of infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 2002;39:1204-11.
7. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. Eur J Echocar-diogr 2010;11:202-19.
8. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J 2009;30:2369-413.
9. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guide-

lines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation 2007;116:1736-54.

10. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. J Am Coll Cardiol 2012;59: 779-92.
11. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. Circulation 1999;99:1091-100.
12. Yajima T, Knowlton KU. Viral myocarditis: from the perspective of the virus. Circulation 2009;119:2615-24.
13. Cooper LT Jr. Myocarditis. N Engl J Med 2009;360:1526-38.
14. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. J Am Coll Cardiol 2000;36:227-32.
15. Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, Ukena C, Gadomski K, Klingel K, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? Eur Heart J 2011;32:897-903.
16. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. Circulation 1996;93:841-2.
17. Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trinchero R, Adler Y. Controversial issues in the management of pericardial diseases. Circulation 2010;121:916-28.
18. Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. Circulation 2006;113:1622-32.
19. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmuller R, Adler Y, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. Eur Heart J 2004;25:587-610.
20. Imazio M, Trinchero R, Brucato A, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, et al. COlchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Heart J 2010; 31:2749-54.
21. Talreja DR, Edwards WD, Danielson GK, Schaff HV, Tajik AJ, Tazelaar HD, et al. Constrictive pericarditis in 26 patients with histologically normal pericardial thickness. Circulation 2003; 108:1852-7.
22. Haley JH, Tajik AJ, Danielson GK, Schaff HV, Mulvagh SL, Oh JK. Transient constrictive pericarditis: causes and natural history. J Am Coll Cardiol 2004;43:271-5.
23. Bertog SC, Thambidorai SK, Parakh K, Schoenhagen P, Ozduran V, Houghtaling PL, et al. Constrictive pericarditis: etiology and cause-specific survival after pericardiectomy. J Am Coll Cardiol 2004;43:1445-52.
24. Ling LH, Oh JK, Schaff HV, Danielson GK, Mahoney DW, Seward JB, et al. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. Circulation 1999;100:1380-6.

13 Acute Aortic Syndrome

ณัฐวุฒิ วงษ์ประภารัตน์

คำจำกัดความ

Acute aortic syndrome เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากผู้ป่วยมีแผลในเอออร์ตา (penetrating aortic ulcer), เกิด intramural haematoma และเกิดการเซาะ (dissection) โดย

- Penetrating aortic ulcer มักกินลึกจากชั้น intima ไปยังชั้น media
- Intramural hematoma คือ การเกิดเลือดออกเข้าไปในชั้น media เกิดเป็น false lumen แต่ยังไม่พบรอยฉีกเข้าออกแบบใน aortic dissection[1]
- Aortic dissection คือ การมีรอยเซาะแยกที่ชั้น intima และ media เป็นทางเข้า

ทั้ง 3 ภาวะนี้มักพบในเอออร์ตาที่มี atherosclerosis รุนแรง และมีความเกี่ยวเนื่องกัน[2] โดยการมีแผลจะชักนำให้เกิด intramural hemorrhage และ dissection ตามมา

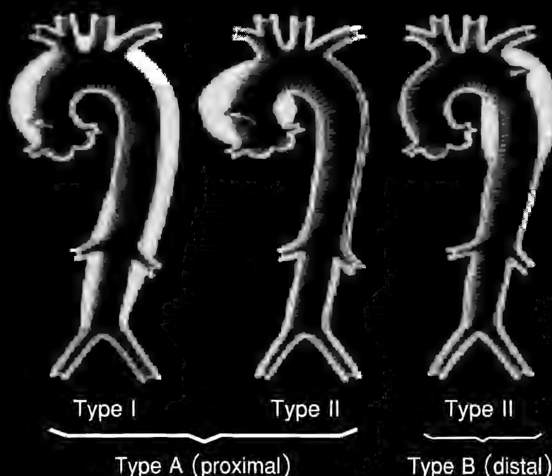
การจำแนก

แบ่งเป็นชนิดต่างๆ ได้ดัง**ภาพที่ 13.1**

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยจะมีอาการเจ็บหน้าอกอย่างรุนแรงเฉียบพลัน แบบฉีก (tearing) ตุบๆ (throbbing) และย้ายได้ (migratory) ถ้ารอยโรคอยู่ที่ ascending aorta อาจมีอาการปวดที่หน้าอกด้านหน้า คอ คอหอยและขากรรไกรได้ ในขณะที่ถ้ารอยโรคอยู่ที่ descending aorta จะมีอาการปวดท้องและหลังได้[2]

ปัจจัยชักนำให้เกิด acute aortic syndrome ที่พบมากที่สุดคือโรคความดันโลหิตสูงที่รุนแรงปานกลางถึงมาก ปัจจัยอื่นที่พบได้น้อย ได้แก่ ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่มีความผิดปกติของเนื้อเยื่อ elastic นอกจากนี้โรคความดันโลหิตสูงก็เป็นปัจจัยชักนำให้เกิดแผลในเอออร์ตาและ intramural aortic hematoma ด้วย[4,5] Aortic dissection type A และ B มีอาการและอาการแสดงที่แตกต่างกันดัง**ตารางที่ 13.1**[6]



ภาพที่ 13.1 การจำแนกชนิดของ aortic dissection

การสืบค้น

1. ภาพรังสีทรวงอก อาจพบ widening mediastinum, supracardiac aortic shadow, deviation of trachea (to the right), a discrepancy in diameter between the ascending and descending aorta, และ pleural effusion แต่อาจปกติทั้งหมดก็ได้

2. Echocardiogram การทำ transthoracic (TTE)

ตารางที่ 13.1 อาการและอาการแสดง (ร้อยละ) ของ aortic dissection type A และ B

	Type A	Type B
Pain	94	98
Abrupt onset	85	84
CP	79	63
Worst pain ever	90	90
Sharp pain	62	68
Syncope	13	4
Hypertension	36	70
Hypotension	25	4
AR murmur	44	12
Pulse deficit	19	19
CVA	6	2

และ transesophageal echocardiography (TEE) สามารถเห็น intimal flap, รอยเชื่อมระหว่าง true lumen กับ false lumen, dilated aortic root (> 4.2 ซม.), thrombus, ผนังเอออร์ตาหนาขึ้น, ลิ้นเอออร์ติกรั่ว, น้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจและ cardiac tamponade (ถ้ามี) ได้

3. CT สามารถเห็น intimal flap, lumen ทั้งสอง, เห็นการเคลื่อนของ calcification ที่ผนังเอออร์ตา, ขนาดของ ascending และ descending aorta ที่ต่างกัน, hemopericardium, น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด และเห็นว่า abdominal aorta เป็นด้วยหรือไม่ แต่ CT มีข้อจำกัดในกรณีที่ผู้ป่วยอาการหนักมากอาจไม่สามารถไปทำได้ และต้องฉีดสารทึบรังสี

4. MRI มีความแม่นยำพอ ๆ กับ CT ในการวินิจฉัย aortic dissection โดยสามารถเห็นได้คล้ายกับ CT แต่สามารถเห็นแขนงของเอออร์ตาได้ดีโดยเฉพาะที่ aortic arch ข้อเสียของ MRI คือ ราคาและการต้องเคลื่อนย้ายผู้ป่วย

การรักษา

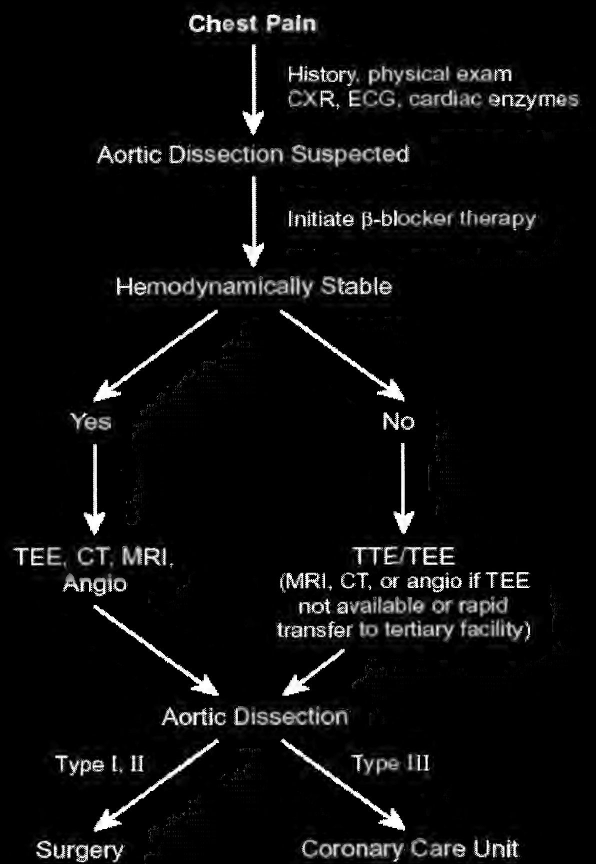
มีแนวทางตาม**ภาพที่ 13.2**

การรักษาด้วยยา

ควรเริ่มทันทีที่สงสัยภาวะ aortic dissection โดยมีแนวทางดัง**ตารางที่ 13.2** การรักษาหลักของ aortic dissection types I and II (proximal, type A) คือ การผ่าตัด ในขณะที่ของ aortic dissection type III (distal, type B) คือ การรักษาด้วยยาร่วมกับการรับผู้ป่วยเข้าไว้ในหออภิบาลหัวใจ ส่วนการผ่าตัดนั้นจะทำภายหลังในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้คือ เกิด saccular aneurysm, ขนาดใหญ่ขึ้นเรื่อย ๆ หรือเกิดอาการจากภาวะ chronic dissection

การรักษา intramural hematoma ใช้หลักเดียวกับใน aortic dissection จะทำการผ่าตัดหาก intramural hematoma อยู่ส่วน proximal (type A), เกิด saccular aneurysm, pseudoaneurysm, ผู้ป่วยยังมีอาการตลอดไม่ดีขึ้น, ขนาดเอออร์ตาใหญ่ขึ้น หรือคุมความดันโลหิตไม่ได้

การรักษา penetrating aortic ulcer ส่วนใหญ่ไม่ต้องผ่าตัด เพียงแค่คุมความดันโลหิตให้ดีส่วนใหญ่ intramural hematoma ก็มักจะหายไปได้เอง



ภาพที่ 13.2 แนวทางการดูแลรักษา aortic dissection

ตารางที่ 13.2 แนวทางการรักษา acute aortic syndrome ด้วยยา

ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง
Sodium nitroprusside หยดทางหลอดเลือดดำ 2.5-5 ไมโครกรัม/กก./นาที *ร่วมกับ*
Propranolol ฉีดทางหลอดเลือดดำ 1 มก. ทุก 4-6 ชม. (เป้าหมายคือ ความดันซีสโตลิก < 110 มม.ปรอท ให้ต่ำที่สุดตราบเท่าที่ปัสสาวะยังออก > 25-30 มล./ชม. จนกว่าจะเริ่มยารับประทาน *หรือ*
Esmolol, metoprolol หรือ atenolol รูปฉีด (แทน propranolol) *หรือ*
Labetalol รูปฉีดทางหลอดเลือดดำ (แทน sodium nitroprusside และ beta -blocker)
ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตปกติ
Propranolol ฉีดทางหลอดเลือดดำ 1 มก. ทุก 4-6 ชม. หรือ 20-40 มก. รับประทานทุก 6 ชม. (อาจใช้ metoprolol, atenolol หรือ labetalol ก็ได้)

เอกสารอ้างอิง

1. Vilacosta I, San Roman JA, Ferreiros J, et al. Natural history and serial morphology of aortic intramural hematoma: a novel variant of aorticdissection. Am Heart J 1997;134:495-507.
2. Vilacosta I, San Roman JA. Acute aortic syndrome. Heart 2001;85:365-8.
3. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The international registry of acute aortic dissection, new insights into old disease. JAMA 2000;283:897-903.
4. Sundt TM. Intramural hematoma and penetrating aortic ulcer. Curr Opin Cardiol 2007;22:504-9.

14 Essential Hypertension

สิริสวัสดิ์ วันทอง

คำจำกัดความ

คำจำกัดความของโรคความดันโลหิตสูง (hypertension) แสดงดัง **ตารางที่ 14.1**

การจำแนกระดับความดันโลหิต

การจำแนกระดับความดันโลหิตตาม JNC 7 และ ESC-ESH ค.ศ. 2013 แสดงใน **ตารางที่ 14.2**

การประเมินผู้ป่วย

การประเมินผู้ป่วยที่สงสัยเป็นโรคความดันโลหิตสูงมีจุดประสงค์เพื่อ

1. ยืนยันว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง
2. ตรวจหาโรคความดันโลหิตสูงทุติยภูมิ
3. ตรวจหา TOD (target organ damage)
4. ตรวจหาความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและ

ตารางที่ 14.1 คำจำกัดความของโรคความดันโลหิตสูง

ชนิด	**SBP** (มม.ปรอท)		**DBP** (มม.ปรอท)
Office BP	≥ 140	และ/หรือ	≥ 90
Ambulatory BP			
Daytime	≥ 135	และ/หรือ	≥ 85
Nighttime	≥ 120	และ/หรือ	≥ 70
24 hour	≥ 130	และ/หรือ	≥ 80
Home BP	≥ 135	และ/หรือ	≥ 85
การวินิจฉัย		**Office BP**	**Out-of-office BP**
Hypertension		สูง	สูง
White coat hypertension หรือ isolated office hypertension		สูง	ปกติ
Masked hypertension		ปกติ	สูง

BP, blood pressure; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure

ตารางที่ 14.2 การจำแนกระดับความดันโลหิตตาม JNC 7 และ ESC-ESH ค.ศ. 2013

JNC 7				**ESC-ESH** ค.ศ. 2013			
	SBP (มม.ปรอท)		**DBP** (มม.ปรอท)		**SBP** (มม.ปรอท)		**DBP** (มม.ปรอท)
ปกติ	< 120	และ	< 80	เหมาะสม	< 120	และ	< 80
Pre HT	120 - 139	หรือ	80 - 89	ปกติ	120 - 129	และ/หรือ	80 - 84
				High normal	130 - 139	และ/หรือ	85 - 89
Stage 1 HT	140 - 159	หรือ	90 - 99	Grade 1 HT	140 - 159	และ/หรือ	90 - 99
Stage 2 HT	≥ 160	หรือ	≥ 100	Grade 2 HT	160 - 179	และ/หรือ	100 - 109
				Grade 3 HT	≥ 180	และ/หรือ	≥ 110
				Isolated systolic HT	≥ 140	และ	< 90

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HT, hypertension

หลอดเลือด

ข้อบ่งชี้ในการวัด Out-of-Office BP ในการวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูง

ข้อบ่งชี้ในการตรวจ home blood pressure monitoring (HBPM) หรือ ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) แสดงดัง **ตารางที่ 14.3**

ประวัติ

1. ระดับความดันโลหิตที่เคยวัดได้ ระยะเวลาที่ทราบว่าความดันโลหิตสูง

2. ประวัติที่บ่งชี้ถึงความดันโลหิตสูงทุติยภูมิ

- ประวัติโรคไตในครอบครัว (polycystic kidney)
- ประวัติโรคไต การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ปัสสาวะมีเลือดปน การรับประทานยาแก้ปวด (renal parenchymal disease)
- การใช้ยา/สารเสพติด เช่น ยาเม็ดคุมกำเนิด, licorice, carbenoxolone, cocaine, amphetamine, glucocorticoid, mineralocorticoid, NSAID, erythropoietin, cyclosporine
- อาการเหงื่อออก ปวดศีรษะ ใจสั่น เป็นพักๆ (pheochromocytoma)
- กล้ามเนื้ออ่อนแรง (hyperaldosteronism)
- อาการของโรคไทรอยด์

3. ปัจจัยเสี่ยง

- ประวัติโรคความดันโลหิตสูง และ โรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยและครอบครัว
- ประวัติไขมันในเลือดผิดปกติของผู้ป่วยและครอบครัว
- ประวัติโรคเบาหวานของผู้ป่วยและครอบครัว
- การสูบบุหรี่
- การรับประทานอาหาร
- การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก
- ปริมาณการออกกำลังกาย
- การนอนกรนและการหยุดหายใจขณะหลับ ซึ่งควรสอบถามข้อมูลจากคู่นอนด้วย
- น้ำหนักแรกเกิดน้อย

4. ประวัติและอาการของอวัยวะที่ถูกทำลายและโรคหัวใจและหลอดเลือด

- สมองและตา: ปวดศีรษะ, เวียนศีรษะ, ตามัว, transient ischemic attack, ชาหรืออ่อนแรง, โรคหลอดเลือดสมอง, carotid revascularization
- หัวใจ: แน่นหน้าอก, หายใจลำบาก, ขาบวม, กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, revascularization, เป็นลมหมด

ตารางที่ 14.3 ข้อบ่งชี้ในการตรวจ HBPM หรือ ABPM

ข้อบ่งชี้ทางคลินิกสำหรับ HBPM หรือ ABPM
1. สงสัย white coat hypertension
- Office BP ระดับ grade 1 hypertension
- Office BP สูง โดยไม่พบ asymptomatic TOD และมีความเสี่ยงต่ำในการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจ
2. สงสัย masked hypertension
- Office BP ระดับ high normal
- Office BP ปกติ แต่พบ asymptomatic TOD และมีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจ
3. ตรวจหา white coat effect ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง
4. มีความแปรปรวนของ office BP จากการตรวจในวาระเดียวกันหรือต่างวาระ
5. ความดันโลหิตต่ำจากระบบประสาทอัตโนมัติผิดปกติ เมื่อเปลี่ยนเป็นท่ายืน หลังรับประทานอาหาร และยา
6. เพื่อยืนยันว่าเป็น resistant hypertension
ข้อบ่งชี้สำหรับการใช้ ABPM
1. เมื่อมีความแตกต่างกันมากระหว่าง office BP และ home BP
2. ประเมิน dipping status
3. เมื่อสงสัยว่าความดันโลหิตสูงตอนกลางคืน หรือไม่พบ dipping เช่น ผู้ป่วยที่เป็นโรคหยุดหายใจขณะนอนหลับ (sleep apnea) โรคไตเรื้อรัง หรือโรคเบาหวาน
4. ประเมินความแปรปรวนของ BP

สติ, หัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยเฉพาะ atrial fibrillation

- ไต: กระหายน้ำ, ปัสสาวะบ่อย, ปัสสาวะกลางคืน, ปัสสาวะมีเลือดปน
- หลอดเลือดส่วนปลาย: ปลายมือปลายเท้าเย็น, intermittent claudication, ระยะทางที่เดินได้โดยไม่ปวดขา, peripheral revascularization
- Cognitive dysfunction

5. **การรักษาโรคความดันโลหิตสูง**
- ยาลดความดันโลหิตที่ใช้ในปัจจุบัน
- ยาลดความดันโลหิตที่ใช้ในอดีต
- การติดตามการรักษาต่อเนื่องหรือไม่ต่อเนื่อง
- ประสิทธิภาพและฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ของยาลดความดันโลหิต

การตรวจร่างกาย

1. **อาการแสดงที่บ่งชี้ว่าอาจเป็นความดันโลหิตสูงทุติยภูมิ**
- อาการแสดงของ Cushing syndrome
- ลักษณะจำเพาะของผิวหนังที่พบใน neurofibromatosis (pheochromocytoma)
- คลำไตได้ (polycystic kidney)
- ฟังได้ abdominal bruit (renovascular hypertension)
- ฟังเสียง murmur ได้ที่ precordium (coarctation of aorta, โรคของเอออร์ตา, โรคของหลอดเลือดแดงแขน)
- ชีพจรที่ femoral artery เบาลงและมาช้า ความดันโลหิตที่ขาต่ำกว่าที่แขน (coarctation of aorta, โรคของเอออร์ตา, โรคของหลอดเลือดแดงขา)
- ความดันโลหิตที่แขน 2 ข้างต่างกัน (coarctation of aorta)

2. **อาการแสดงของอวัยวะที่ถูกทำลาย**
- สมอง: อาการชาหรืออ่อนแรง
- ความผิดปกติของจอประสาทตา
- หัวใจ: อัตราการเต้นของหัวใจ, เสียงสามและสี่, murrmur, หัวใจเต้นผิดจังหวะ, ตำแหน่งของ apical impulse, crepitation, ขาบวม
- หลอดเลือดแดงส่วนปลาย: ความแรงของชีพจร, ความแตกต่างของชีพจร 2 ข้าง, ปลายมือปลายเท้าเย็น, ผิวหนังขาดเลือด
- Carotid bruit

3. **ภาวะอ้วน**
- น้ำหนัก ส่วนสูง
- คำนวณดัชนีมวลกาย
- วัดเส้นรอบเอวในท่ายืนที่ระดับกึ่งกลางระหว่างขอบชายโครงและ iliac crest

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. **การตรวจเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยทุกราย**
- Hemoglobin, hematocrit
- Fasting plasma glucose
- Serum total cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C
- Serum potassium, sodium
- Serum uric acid
- Serum creatinine, estimated GFR
- Urine analysis: microscopic examination, urine protein by dipstick test, test for microalbuminuria
- EKG

2. **การตรวจเพิ่มเติมซึ่งขึ้นอยู่กับประวัติ การตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น**
- HbA_{1C}, (ในกรณีที่ fasting plasma glucose ≥ 100 มก./ดล. หรือได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานมาก่อน)
- ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ
- HBPM, 24-h ABPM
- Echocardiogram
- Holter monitoring
- Carotid ultrasound
- Peripheral artery/ abdominal ultrasound
- Pulse wave velocity
- Ankle-brachial index
- Fundoscopy

3. **การตรวจอื่น ๆ มักเป็นบทบาทของผู้เชี่ยวชาญ**
- การตรวจหาการทำลายของสมอง หัวใจ ไต และหลอดเลือด ซึ่งจำเป็นในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษา และผู้ที่มีผลแทรกซ้อนจากความดันโลหิตสูง
- การตรวจหาความดันโลหิตสูงทุติยภูมิ เมื่อมีแนวโน้มจะเป็นจากประวัติ ตรวจร่างกาย หรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

1. ปัจจัยที่นำมาประเมิน

- ปัจจัยเสี่ยง
  - เพศชาย
  - อายุ (ชาย ≥ 55 ปี หญิง ≥ 65 ปี)
  - การสูบบุหรี่
  - ไขมันในเลือดผิดปกติ (total cholesterol >190 มก./ดล., และ/หรือ LDL-C >115 มก./ดล., และ/หรือ HDL-C ชาย <40 มก./ดล. หญิง <50มก./ดล., และ/หรือ TG >1550 มก./ดล.)
  - Fasting plasma glucose 100-125 มก./ดล.
  - Abnormal glucose tolerance test
  - ภาวะอ้วน (BMI ≥ 25 กก./ตร.ม.)
  - เส้นรอบเอว ชาย ≥ 90 ซม. หญิง ≥ 80 ซม.
- การทำลายอวัยวะโดยผู้ป่วยยังไม่มีอาการ
  - Pulse pressure >60 มม.ปรอท (ในผู้สูงอายุ)
  - LVH จาก EKG
  - LVH จาก Echocardiography
  - Carotid wall thickening (IMT >0.9 มม.) หรือพบ plaque
  - Carotid-femoral pulse wave velocity >10 เมตร/วินาที
  - Ankle-brachial index <0.9
  - CKD (eGFR 30-60 มล./นาที/1.73 ตร.ม.)
  - Microalbuminuria (30-300 มก./24 ซม. หรือ

ตารางที่ 14.4 การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

ปัจจัยเสี่ยงอื่น	BP (มม.ปรอท)			
	High normal SBP 130-139 หรือ DBP 85-89	**Grade 1 HT** SBP 140-159 หรือ DBP 90-99	**Grade 2 HT** SBP 160-179 หรือ DBP 100-109	**Grade 3 HT** SBP >180 หรือ DBP >110
ไม่มี		ความเสี่ยงต่ำ	ความเสี่ยงปานกลาง	ความเสี่ยงสูง
1-2 ข้อ	ความเสี่ยงต่ำ	ความเสี่ยงปานกลาง	ความเสี่ยงปานกลางถึงสูง	ความเสี่ยงสูง
≥ 3 ข้อ	ความเสี่ยงต่ำถึงปานกลาง	ความเสี่ยงปานกลางถึงสูง	ความเสี่ยงสูง	ความเสี่ยงสูง
TOD, CKD stage 3, DM	ความเสี่ยงปานกลางถึงสูง	ความเสี่ยงสูง	ความเสี่ยงสูง	ความเสี่ยงสูงถึงสูงมาก
Symptomatic CVD, CKD stage ≥ 4, DM with TOD/risk factor (RFs)	ความเสี่ยงสูงมาก	ความเสี่ยงสูงมาก	ความเสี่ยงสูงมาก	ความเสี่ยงสูงมาก

ตารางที่ 14.5 ความดันโลหิตเป้าหมาย

แนวทางปฏิบัติ	ประชากร			
	ทั่วไป	ผู้สูงอายุ	เบาหวาน	CKD
2014 HT Guideline	<140/90	<150/90	<140/90	<140/90
ADA 2014			<140/80	
ESH/ESC 2013	<140/90	<150/90	<140/85	ไม่มี proteinuria: <140/90 มี proteinuria: <130/90
Thai 2012	<140/90		130-139/80-85	มี proteinuria <1 กรัม/วัน: <130/80 มี proteinuria >1 กรัม/วัน: <125/75
NICE 2011	<140/90	<150/90		

30-300 มก./กรัมครีอะตินีน)

2. แนวทางการประเมิน แสดงใน **ตารางที่ 14.4**

การรักษา

โดยมีความดันโลหิตเป้าหมายดัง **ตารางที่ 14.5** การรักษาประกอบด้วย การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม และการใช้ยาลดความดันโลหิต แนวทางดัง **ตารางที่ 14.6** ส่วนการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมแสดงใน **ตารางที่ 14.7**

หลักการใช้ยาลดความดันโลหิต

- แพทย์สามารถเริ่มใช้ยาลดความดันโลหิตได้ทุกขนาน เพราะผลดีเกิดจากการลดความดันโลหิตเป็นหลัก

ตารางที่ 14.6 แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูง

ปัจจัยเสี่ยงอื่น	ความดันโลหิต (มม.ปรอท)			
	High normal **SBP 130-139 หรือ** **DBP 85-89**	**Grade 1 HT** **SBP 140-159 หรือ** **DBP 90-99**	**Grade 2 HT** **SBP 160-179 หรือ** **DBP 100-109**	**Grade 3 HT** **SBP >180 หรือ** **DBP >110**
ไม่มี		ปรับพฤติกรรม 2-3 เดือนจึงเริ่มยาถ้าคุมความดันโลหิตไม่ได้	ปรับพฤติกรรม 2-3 สัปดาห์จึงเริ่มยาถ้าคุมความดันโลหิตไม่ได้	ปรับพฤติกรรม + ให้ยาลดความดันโลหิต
1-2 ข้อ	ปรับพฤติกรรม ยังไม่เริ่มยาลดความดันโลหิต	ปรับพฤติกรรม 2-3 สัปดาห์จึงเริ่มยาถ้าคุมความดันโลหิตไม่ได้	ปรับพฤติกรรม 2-3 สัปดาห์จึงเริ่มยาถ้าคุมความดันโลหิตไม่ได้	ปรับพฤติกรรม + ให้ยาลดความดันโลหิต
≥ 3 ข้อ	ปรับพฤติกรรม ยังไม่เริ่มยาลดความดันโลหิต	ปรับพฤติกรรม 2-3 สัปดาห์จึงเริ่มยาถ้าคุมความดันโลหิตไม่ได้	ปรับพฤติกรรม + ให้ยาลดความดันโลหิต	ปรับพฤติกรรม + ให้ยาลดความดันโลหิต
TOD, CKD stage 3, DM	ปรับพฤติกรรม ยังไม่เริ่มยาลดความ	ปรับพฤติกรรม + ให้ยาลดความดันโลหิต	ปรับพฤติกรรม + ให้ยาลดความดันโลหิต	ปรับพฤติกรรม + ให้ยาลดความดันโลหิต
Symptomatic CVD, CKD stage ≥ 4, DM with TOD/risk factor	ปรับพฤติกรรม ยังไม่เริ่มยาลดความดันโลหิต	ปรับพฤติกรรม + ให้ยาลดความดันโลหิต	ปรับพฤติกรรม + ให้ยาลดความดันโลหิต	ปรับพฤติกรรม + ให้ยาลดความดันโลหิต

ตารางที่ 14.7 การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม

วิธีการ	ข้อแนะนำ	ประสิทธิภาพการลด SBP
การลดน้ำหนัก	ให้ดัชนีมวลกาย 18.5 - 23 กก./ตร.ม.	5 - 20 มม.ปรอทต่อการลดน้ำหนักตัว 10 กก.
การใช้ DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension)	ให้รับประทานผัก ผลไม้ให้มาก ลดปริมาณไขมันในอาหาร โดยเฉพาะไขมันอิ่มตัว	8 - 14 มม.ปรอท
การจำกัดเกลือในอาหาร	ให้ลดการรับประทานโซเดียมให้น้อยกว่า 100 มิลลิโมล (2.4 กรัม) ต่อวัน หรือ 6 กรัมของโซเดียมคลอไรด์	2 - 8 มม.ปรอท
การออกกำลังกาย	ควรออกกำลังกายชนิดแอโรบิกอย่างสม่ำเสมอ เช่น การเดินเร็วๆ อย่างน้อย 30 นาทีต่อวัน และเกือบทุกวัน	4 - 9 มม.ปรอท
การลดการดื่มแอลกอฮอล์	จำกัดการดื่มแอลกอฮอล์ ไม่เกิน 2 drink/วันในผู้ชาย และไม่เกิน 1 drink/วันผู้หญิง	2 - 4 มม.ปรอท

ตารางที่ 14.8 ยาลดความดันโลหิตที่ควรเลือกใช้ก่อนเมื่อมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก

1. ผู้ป่วยที่มีการทำลายอวัยวะแต่ยังไม่มีอาการ	
LVH	ACEI, CCB, ARB
Asymptomatic atherosclerosis	CCB, ACEI
Albuminuria	ACEI, ARB
Renal dysfunction	ACEI, ARB
2. ผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิก	
Previous stroke	ยาใดก็ได้ที่ลดความดันโลหิตได้ดี
Previous MI	BB, ACEI, ARB
Angina pectoris	BB, CCB
Heart failure	Diuretic, BB, ACEI, ARB, mineralocorticoid receptor antagonist
Aortic aneurysm	BB
Atrial fibrillation, prevention	ACEI, ARB, BB, or mineralocorticoid receptor antagonist
Atrial fibrillation, ventricular rate control	BB, non-dihydropyridine CCB
ESRD/proteinuria	ACEI, ARB
Peripheral artery disease	ACEI, CCB
3. ภาวะอื่น ๆ	
Isolated systolic HT (elderly)	Diuretic, CCB
Metabolic syndrome	ACEI, ARB, CCB
เบาหวาน	ACEI, ARB
หญิงมีครรภ์	CCB, Methyldopa, BB

ยา 4 กลุ่มที่นิยมใช้และมีหลักฐานสนับสนุนถึงผลดีระยะยาวได้แก่

- Thiazide-type diuretic
- Calcium channel blocker (CCB)
- Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)
- Angiotensin II receptor blocker (ARB)

- ยาบางกลุ่มมีผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่ามีประโยชน์ในระยะยาวกับผู้ป่วยบางกลุ่มในเรื่องของการลดอัตราตายและทุพพลภาพ จึงแนะนำให้พิจารณาใช้ยากลุ่มเหล่านี้ก่อน (**ตารางที่ 14.8**)
- ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ยากลุ่มใดให้ใช้ยาลดความดันโลหิตอย่างเป็นขั้นตอน จำแนกตามอายุของผู้ป่วย (**ตารางที่ 14.9**)
- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความดันโลหิตเริ่มต้นสูงกว่าระดับความดันโลหิตเป้าหมาย > 20/10 มม.ปรอท ให้เริ่มใช้ยาลดความดันโลหิต 2 ชนิดได้
- ข้อแนะนำของการใช้ยาลดความดันโลหิตต่างชนิดร่วมกันแสดงใน **ภาพที่ 14.1**

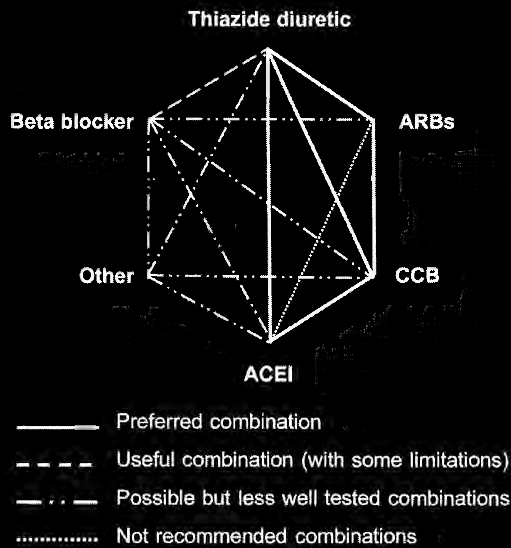
ตารางที่ 14.9 การใช้ยาลดความดันโลหิตอย่างเป็นขั้นตอน

	อายุ ≤ 55 ปี	อายุ > 55 ปี
ขั้นที่ 1	A	C/D
ขั้นที่ 2	A + C/D	C/D + A
ขั้นที่ 3	A + C + D	
ขั้นที่ 4	A + C + D เพิ่ม diuretic เช่น spironolactone 25 มก./วัน หรือ furosemide ก่อนให้ α-blocker หรือ β-blocker	

A, ACEI หรือ ARB; C, CCB; D, diuretic

แนวทางการรักษา White Coat Hypertension และ Masked Hypertension

- ในผู้ป่วย white coat hypertension ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วย ให้ปรับพฤติกรรมเท่านั้น แต่ต้องติดตามอย่างใกล้ชิด
- อาจพิจารณาให้ยาลดความดันโลหิตร่วมกับการ



ภาพที่ 14.1 ข้อแนะนำของการใช้ยาลดความดันโลหิตต่างชนิดร่วมกัน

ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในผู้ป่วย white coat hypertension ที่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆของโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย

- ควรให้ผู้ป่วย masked hypertension ปรับพฤติกรรมร่วมกับการให้ยาลดความดันโลหิต

เอกสารอ่านเพิ่มเติม

1. Paul AJ, Suzanne O, Barry LC, et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults Report from the panel members appointed for the eighth joint national committee (JNC8). JAMA; Published online December 2014;18, 2013.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes Care 2014;37 Suppl 1:S14-S80.
3. Mancia G, fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;34:2159-219.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127). http://www.nice.org.uk/guidance/cg127
5. สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2555. กรุงเทพฯ: บริษัทฮั่วน้ำพริ้นติ้งจำกัด; 2555

15 Secondary Hypertension

วีรนุช รอบสันติสุข

บทนำ

เมื่อพบผู้ป่วยความดันโลหิตสูง (hypertension, HT) รายใหม่ การประเมินที่สำคัญอันหนึ่งคือ ประเมินว่าผู้ป่วยมีโรคจำเพาะที่เป็นสาเหตุของ HT หรือไม่ เพราะหากรักษาที่สาเหตุโดยตรงอาจทำให้ผู้ป่วยขาดจาก HT ได้ ส่วนการจำแนก HT ออกเป็น 2 ชนิด คือ primary HT (1° HT) และ secondary HT (2° HT) นั้นในปัจจุบันพึงระวังว่าอาจพบทั้ง 2 ภาวะในผู้ป่วยรายเดียวกัน และมีแนวโน้มว่าจะพบได้บ่อยขึ้นในอนาคต ตัวอย่างเช่น

- ผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มอาการเมตาบอลิกและมี HT ร่วมด้วยซึ่งก็น่าจะสัมพันธ์กับภาวะดื้ออินสุลินและน่าจะเป็น 1° HT แต่ถ้าผู้ป่วยอ้วนมากและมีอาการนอนกรนร่วมด้วยก็อาจมีภาวะ obstructive sleep apnea (OSA) ซึ่งเป็นหนึ่งในสาเหตุของ 2° HT ร่วมอยู่ด้วย ดังนั้น HT ในผู้ป่วยรายนี้น่าจะมีสาเหตุมาจากทั้งกลุ่มอาการเมตาบอลิกและ OSA
- ผู้ป่วยที่เป็น HT และเบาหวานมานานจนเกิดภาวะไตวายเรื้อรังอาจมีภาวะซีด และได้รับยา erythropoietin เพื่อรักษาภาวะซีด ซึ่งยาดังกล่าวอาจทำให้ความดันโลหิต (blood pressure, BP) เพิ่มสูงขึ้นได้อีก ดังนั้น HT ในผู้ป่วยรายนี้จึงมีเหตุจากทั้ง 1° HT ซึ่งเป็นโรคดั้งเดิมของผู้ป่วย ภาวะไตวายเรื้อรังและจากยา erythropoietin
- ผู้ป่วยที่เป็น primary aldosteronism จาก aldosterone-producing tumor ที่ต่อมหมวกไต ซึ่งจัดเป็น 2° HT เมื่อผ่าตัดเนื้องอกที่ต่อมหมวกไตออก บางราย BP ลดลงจนอยู่ในเกณฑ์ปกติ และหยุดยาลดความดันโลหิตได้ เมื่อติดตามต่อไปในระยะยาวและผู้ป่วยมีอายุมากขึ้น ผู้ป่วยรายนี้ก็อาจเป็น 1° HT ได้

ลักษณะทางคลินิกที่บ่งชี้หรือพึงระวัง 2° HT

1. ตรวจพบ HT ตั้งแต่อายุน้อยหรืออายุมาก อายุน้อยในที่นี้ไม่มีเกณฑ์ที่กำหนดไว้ชัดเจน แต่ยิ่งน้อยมากก็ยิ่งต้องระวัง 2° HT ให้มาก ถ้าดูจากข้อมูลทางระบาดวิทยาในประเทศไทยพบว่า อุบัติการณ์ของ HT เพิ่มขึ้นชัดเจนในกลุ่มประชากรที่มีอายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไป ดังนั้นจึงควรมองหา 2° HT เมื่อพบผู้ป่วยที่เริ่มเป็น HT เมื่ออายุน้อยกว่า 40 ปี ส่วนอายุมากควรจะพบร่วมกับลักษณะอื่นด้วย เช่น BP สูงขึ้นอย่างรวดเร็วในเวลาอันสั้น ถ้าดูการเปลี่ยนแปลงของ BP ตามอายุ พบว่า systolic blood pressure (SBP) ของมนุษย์จะเพิ่มขึ้นไปเรื่อยๆ ตามอายุ ดังนั้นจึงมีโอกาสตรวจพบ HT ได้บ่อยขึ้นในผู้สูงอายุ แต่ถ้าเป็น 1° HT ความดันโลหิตควรเพิ่มขึ้นช้าๆ ถ้าพบผู้สูงอายุที่มี BP สูงขึ้นอย่างรวดเร็วในระยะเวลาอันสั้นควรมองหาสาเหตุของ 2° HT ไว้ด้วย
2. Severe HT
3. Accelerated หรือ malignant HT
4. Resistant HT
5. ผู้ป่วยที่มีลักษณะบางประการจากการซักประวัติ การตรวจร่างกาย หรือการสืบค้นทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นที่บ่งชี้ว่าอาจเป็น 2° HT

การซักประวัติ ตรวจร่างกาย และสืบค้นเพิ่มเติม

การซักประวัติ

- การใช้ยาบางชนิดซึ่งมีผลทำให้ BP เพิ่มสูงขึ้น
- ประวัติปัสสาวะผิดปกติ เช่น ปัสสาวะเป็นเลือด ปัสสาวะบ่อย ปัสสาวะกลางคืน หรือเคยได้รับอุบัติเหตุที่บริเวณไต บ่งชี้ถึงโรคไต
- ประวัติ paroxysm (ปวดศีรษะ ใจสั่น เหงื่อแตก ที่เกิดขึ้นเองโดยไม่มีเหตุกระตุ้นที่ชัดเจน) โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าตรวจพบว่า BP สูงขึ้นในขณะที่มีอาการร่วมด้วย บ่งชี้ถึง pheochromocytoma
- ประวัติ proximal muscle weakness อาจบ่งชี้ถึงหลายโรค เช่น 1° aldosteronism, Cushing syndrome, โรคของต่อมไทรอยด์ เป็นต้น
- ประวัติการเป็นโรคทางพันธุกรรมทั้งของตัวผู้ป่วยเองและของสมาชิกในครอบครัวซึ่งสัมพันธ์กับ HT ได้ เช่น polycystic kidney disease, pheochromocytoma, multiple endocrine neoplasia (MEN) เป็นต้น

การตรวจร่างกาย

- ลักษณะใบหน้าและอื่นๆที่บ่งชี้ถึงโรคต่อมไร้ท่อบางชนิด เช่น Cushingoid appearance, acromegalic face เป็นต้น
- abdominal bruit บ่งชี้ถึงการตีบของหลอดเลือดแดงในบริเวณที่ตรวจพบ ซึ่งในที่นี้อาจเป็น renal artery, mesenteric artery, abdominal aorta เป็นต้น ซึ่งต้องอาศัยการสืบค้นเพิ่มเติม ตำแหน่งที่แนะนำให้ตรวจ คือ บริเวณรอบสะดือ ด้านข้างของสะดือทั้ง 2 ข้าง และบริเวณด้านหลังในระดับเดียวกัน
- ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจ bimanual palpation เป็นบวก ซึ่งอาจบ่งถึงโรคไต เช่น ใน polycystic kidney disease หรือก้อนเนื้องอกขนาดใหญ่ที่ต่อมหมวกไต เช่น pheochromocytoma, adrenal carcinoma เป็นต้น
- ลักษณะทางคลินิกที่บ่งชี้ถึงโรคไทรอยด์ ทั้ง hyperthyroidism และ hypothyroidism
- Neurofibroma และ Café-au-lait spots บ่งชี้ถึง neurofibromatosis ซึ่ง HT ในผู้ป่วย neurofibromatosis อาจเป็นได้จากทั้ง pheochromocytoma, renovascular HT, และ 1° HT
- Radio-to-femoral delay บ่งชี้ถึง coarctation of aorta
- Pulse deficit พบได้ทั้งใน Takayasu's disease, aortic dissection, และ atherosclerosis

การสืบค้นเบื้องต้นทางห้องปฏิบัติการ

- Hypokalemia ทั้งชนิด spontaneous และ diuretic-induced ถือเป็นข้อบ่งชี้ที่ต้องสืบค้นเพิ่มเติมว่าผู้ป่วยเป็น 1° aldosteronism หรือไม่

สาเหตุ

สาเหตุของ 2° HT ที่สำคัญและควรทราบ ได้แก่

1. Renal Parenchymal Disease

สามารถดูรายละเอียดในบทอื่นๆ

2. Renovascular HT

Renal artery stenosis (RAS) หมายถึง มีการตีบแคบลงของหลอดเลือดแดงรีนัล ซึ่งมักจะก่อปัญหาเมื่อมีเส้นผ่านศูนย์กลางลดลงมากกว่าร้อยละ 50 หรือพื้นที่ตัดขวางลดลงมากกว่าร้อยละ 75 renovascular HT จึงหมายถึง HT ที่เกิดขึ้นเป็นผลจาก significant RAS

ข้อบ่งชี้ในการสืบค้นหา

1. HT ก่อนอายุ 30 ปีโดยเฉพาะอย่างยิ่งไม่มีประวัติครอบครัวหรือ HT หลังอายุ 55 ปี
2. ฟังได้ abdominal bruit
3. BP สูงขึ้นอย่างรวดเร็วจากที่เคยควบคุมได้ดี
4. Resistant HT หรือ malignant HT
5. Recurrent pulmonary edema
6. ไตวายที่ไม่พบสาเหตุที่ชัดเจน หรือตรวจพบไตมีขนาดเล็กข้างเดียว
7. เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับ ACEI หรือ ARB
8. Diffuse atherosclerotic vascular disease

สาเหตุ

ส่วนใหญ่เกิดจาก atherosclerosis (ร้อยละ 90) ส่วนสาเหตุอื่นๆ ได้แก่ fibromuscular dysplasia, Takayasu's disease, aortic dissection, acute thrombosis, embolism, trauma, และ antiphospholipid syndrome

การวินิจฉัย

1. Duplex ultrasound ใช้ในการคัดกรองเนื่องจาก non-invasive ไม่สัมผัสรังสี ราคาไม่แพง และไม่มีข้อห้ามในผู้ป่วยไตวายหรือแพ้สารทึบรังสี
2. เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT)
3. การตรวจคลื่นแม่เหล็ก (MRI)
4. การตรวจภาพรังสีหลอดเลือด (angiography) เป็นวิธีที่ invasive มีภาวะแทรกซ้อนได้แต่มีข้อดีคือสามารถให้การรักษาโดยทำ percutaneous transluminal renal angioplasty (PTRA) ได้เลยถ้ามี significant RAS จริง ถือว่าผู้ป่วยมี significant atherosclerotic RAS เมื่อพบว่าเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดเลือดลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ร่วมกับ peak translesional gradient มากกว่า 20 มม.ปรอท หรือ mean gradient มากกว่า 10 มม.ปรอท

การรักษา

1. การใช้ยา

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนต่อการให้ RAS blocker ได้ อย่างไรก็ตามการให้ RAS blocker ในผู้ป่วย renovascular HT อาจทำให้ GFR ลดลงและระดับครีอะตินีนเพิ่มขึ้นได้ จึง

ต้องให้ด้วยความระมัดระวัง และติดตามทั้งระดับซีรั่มครีอะตินีนและโปแตสเซียมอย่างใกล้ชิด ในระยะหลังมีข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบพบว่าการรักษาด้วยยามิได้ด้อยไปกว่าการรักษาด้วยยาร่วมกับ revascularization แต่คงต้องรอการศึกษาอื่นๆ ต่อไป

2. Revascularization

2.1 Interventional ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าควรทำ revascularization ในผู้ป่วยที่มี significant RAS รายใดบ้าง แต่มักพิจารณาในผู้ป่วยที่มีลักษณะดังต่อไปนี้

- Sudden onset (flash) pulmonary edema
- Congestive heart failure with preserved LV function
- Acute oligoanuric renal failure with global kidney ischemia
- Multidrug resistant HT
- มีการทำงานของไตเลวลงอย่างต่อเนื่อง

2.2 Surgical ไม่นิยม แต่อาจใช้ในรายที่โรคซับซ้อนต้องผ่าตัดแก้ไขรอยโรคบริเวณเอออร์ตาหรือทำ nephrectomy ร่วมด้วย หรือรายที่ทำ endovascular procedure ไม่สำเร็จ

3. Endocrine Disorder

3.1 Mineralocorticoid HT

ประกอบด้วยหลายภาวะ ได้แก่ 1° aldosteronism, deoxycorticosterone-secreting adrenal tumor, congenital adrenal hyperplasia ชนิด 11β- และ 17α-hydroxylase deficiency, Liddle's syndrome, และ 11β-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) deficiency ซึ่งโรคที่อายุรแพทย์ควรรู้จัก คือ 1° aldosteronism ปัจจุบันพบบ่อยขึ้นมากเนื่องจากการวินิจฉัยโดยวัดฮอร์โมนทำได้ง่ายขึ้นประกอบกับแพทย์ตระหนักถึงโรคนี้มากขึ้นจึงตรวจคัดกรองภาวะนี้มากขึ้นจนหลายรายงานพบว่า 1° aldosteronism น่าจะเป็น 2° HT ที่พบได้บ่อยที่สุดในปัจจุบันต่างจากในตำราที่มักกล่าวว่าโรคไตเป็น 2° HT ที่พบบ่อยที่สุด

ข้อบ่งชี้ในการสืบค้น

1. Moderate และ severe HT
2. Resistant HT
3. Spontaneous หรือ diuretic-induced hypokalemia
4. มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคความดันโลหิตสูงเมื่ออายุยังน้อย
5. มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดสมองก่อนอายุ 40 ปี
6. มีประวัติญาติสายตรงเป็น 1° aldosteronism
7. ตรวจพบ adrenal incidentaloma

การคัดกรอง

แนะนำให้ใช้ aldosterone-to-renin ratio (ARR) พึงระวังหน่วยของการวัดในการแปลผลด้วย cut-off ที่มักใช้กัน คือ 20-40 เมื่อ serum aldosterone มีหน่วยวัดเป็น นก./ดล. และ plasma renin activity (PRA) มีหน่วยวัดเป็น นก./มล./ชม. ผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำให้ใช้ค่า PRA = 0.2 ถ้าค่าที่วัดได้จริงมีค่าต่ำกว่า 0.2 นก./มล./ชม. เนื่องจากถ้า PRA มีค่าต่ำมากๆ จะทำให้ค่า ARR สูงเกินจริงได้ แม้ว่าผู้ป่วยจะมิได้มีค่า aldosterone สูงมากนัก บางท่านแนะนำว่านอกจาก ARR ควรมีค่ามากกว่า 20-40 แล้วระดับของ serum aldosterone ก็ควรมีค่ามากกว่า 15 นก./ดล. ด้วย เพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยน่าจะมีการผลิตและหลั่ง aldosterone จากต่อมหมวกไตมากกว่าปกติจริง ก่อนส่งตรวจ ARR ควรมีการเตรียมผู้ป่วยเพื่อขจัดปัจจัยที่มีผลต่อระดับฮอร์โมนหรือป้องกันผลบวกลวงหรือผลลบลวงโดยแก้ไขภาวะ hypokalemia ให้ผู้ป่วยมีระดับโปแตสเซียมอยู่ในเกณฑ์ปกติเสียก่อน ไม่ต้องจำกัดโซเดียม หยุดยาลดความดันโลหิตที่มีผลต่อระดับ PRA และ aldosterone ได้แก่ ยาขับปัสสาวะทุกชนิด (ควรหยุดอย่างน้อย 4 สัปดาห์), β-blocker, ACEI, ARB, direct renin inhibitor, และ dihydropyridine calcium antagonist (ควรหยุดอย่างน้อย 2 สัปดาห์) ถ้าจำเป็นต้องให้ยาลดความดันโลหิตในช่วงนี้แนะนำให้ใช้ slow-release verapamil, hydralazine, หรือ α-blocker แต่ในรายที่ BP สูงมาก ไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยาที่แนะนำ และแพทย์คิดว่าการหยุดยาอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยได้ ก็ไม่ควรหยุดยาตามข้อแนะนำ แต่ให้แปลผล ARR ตามข้อจำกัดที่มี

การวินิจฉัยโรค

ปัจจุบันมี 4 วิธี แพทย์สามารถเลือกวิธีไหนก็ได้ตามชอบ

1. Saline infusion test

เริ่มการทดสอบในช่วงเช้า 8.00 น. ให้น้ำเกลือนอร์มัลทางหลอดเลือดดำ 500 มล./ชม. เป็นเวลา 4 ชม.

เจาะเลือดส่งตรวจ PRA, aldosterone, cortisol และโปแตสเซียมก่อนและหลังให้น้ำเกลือ ถ้าหลังได้น้ำเกลือแล้ว serum aldosterone มีค่า > 10 นก./ดล. ถือว่าการทดสอบเป็นบวก ถ้าค่า < 5 นก./ดล. ถือว่าเป็นลบ ถ้าค่าอยู่ระหว่าง 5-10 นก./ดล. ถือว่ายังสรุปไม่ได้แน่ชัด วิธีนี้แพทย์นิยมใช้มากที่สุด

2. Fludrocortisone suppression test

ให้ผู้ป่วยรับประทาน fludrocortisone ขนาด 0.1 มก. ทุก 6 ชม. เป็นเวลา 4 วัน ร่วมกับให้รับประทานโปแตสเซียมคลอไรด์และเกลือให้เพียงพอ (ให้ซีรั่มโปแตสเซียมอยู่ในเกณฑ์ปกติและ urinary Na excretion ≥ 3 มิลลิโมล/กก./วัน)

ในวันที่ 4 เวลา 7.00 น. เจาะเลือดส่งตรวจ cortisol เวลา 10.00 น. เจาะเลือดส่งตรวจ cortisol, PRA, aldosterone เมื่อผู้ป่วยอยู่ในท่านั่ง ถ้า PRA < 1 นก./ดล./ชม. และ aldosterone > 6 นก./ดล. ถือว่าได้ผลบวก (ค่า cortisol ที่เวลา 10.00 น. ควรมีค่าต่ำกว่าที่ 7.00 น.)

3. Oral sodium loading test

ให้ผู้ป่วยรับประทานเกลือโซเดียม > 200 มิลลิโมล/วัน เป็นเวลา 3 วัน ร่วมกับโปแตสเซียมคลอไรด์เพื่อให้ซีรั่มโปแตสเซียมอยู่ในเกณฑ์ปกติ เก็บปัสสาวะ 24 ชม. เริ่มจากเช้าวันที่ 3 ถ้า 24-hr urinary aldosterone excretion > 12-14 มคก./วัน ถือว่าได้ผลบวก โดยควรตรวจ urinary Na exeretion ร่วมด้วยเพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยได้รับโซเดียมมากพอจริง

4. Captopril challenge test

ให้ผู้ป่วยนั่งพักก่อนอย่างน้อย 1 ชม. และนั่งพักตลอดการทดสอบ ให้รับประทาน captopril ขนาด 25-50 มก. และเจาะเลือดวัดระดับ PRA, aldosterone ก่อน และ 1-2 ชม. หลังรับประทานยา ถ้าค่า aldosterone ลดลงน้อยกว่าร้อยละ 30 หลังรับประทานยาถือว่าได้ผลบวก แต่การทดสอบนี้มีผลลบลวงได้บ่อย

หลังจากยืนยันการวินิจฉัยโรคแล้ว ให้แยกชนิดของผู้ป่วยต่อไปเพื่อเลือกวิธีการรักษาให้เหมาะสมเพราะ 1° aldosteronism แบ่งออกเป็นอีก 4 กลุ่มย่อย ดังนี้

1. Aldosterone-producing adenoma
2. Bilateral adrenal hyperplasia
3. Glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA)
4. Adrenal carcinoma

พบผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 และ 4 ได้น้อยมากและผู้ป่วยควรได้รับการดูแลรักษาโดยอายุรแพทย์ต่อมไร้ท่อโดยเฉพาะจึงจะไม่กล่าวรายละเอียดในที่นี้ ส่วนการสืบค้นเพื่อแยกระหว่าง adenoma กับ hyperplasia ได้แก่

1. Adrenal CT scan

แนะนำให้เลือกทำเป็นอันดับแรก เนื่องจาก non-invasive และส่งตรวจได้ไม่ยาก ในรายที่เป็น adenoma ควรพบเนื้องอกขนาด > 1 ซม. ขึ้นไปที่ต่อมหมวกไตด้านใดด้านหนึ่ง และต่อมหมวกไตด้านที่ไม่พบเนื้องอกควรมีขนาดปกติ ในรายที่เป็น bilateral adrenal hyperplasia ควรพบต่อมหมวกไตมีขนาดใหญ่ขึ้นทั้งสองข้าง

ปัญหาที่พบคือ ผู้ป่วยที่เป็น adenoma บางรายเนื้องอกมีขนาดเล็กมาก และผู้ป่วยที่เป็น hyperplasia บางรายอาจมีก้อนที่ต่อมหมวกไตข้างใดข้างหนึ่งหรือทั้งสองข้างก็ได้ ทำให้บางครั้งแยกภาวะทั้งสองออกจากกันได้ยากโดยอาศัย adrenal CT scan แต่เพียงอย่างเดียว

2. Adrenal venous sampling (AVS)

เป็นการใส่สายสวนผ่านหลอดเลือดดำ เช่น femoral vein ผ่านเข้าไปจนถึง adrenal vein ทั้ง 2 ข้างเพื่อเก็บตัวอย่างเลือดจากบริเวณ adrenal vein มาตรวจวัดระดับของ aldosterone และเปรียบเทียบอัตราส่วนระหว่างระดับของ aldosteone ใน adrenal vein ทั้ง 2 ข้าง ซึ่งรายละเอียดของการทดสอบและการแปลผลจะไม่ขอกล่าวรายละเอียดในที่นี้ *การทดสอบนี้ถือเป็น gold standard ในการแยก adenoma ออกจาก bilateral adrenal hyperplasia* มีการแนะนำให้ทำ AVS ในผู้ป่วย 1° aldosteronism ทุกรายก่อนที่จะส่งไปรักษาด้วยการผ่าตัด เนื่องจากข้อจำกัดของ adrenal CT scan ดังกล่าวข้างต้น ผลจากการศึกษาในผู้ป่วย 1° aldosteronism ที่ได้รับการตรวจทั้ง adrenal CT scan และ AVS หลายการศึกษาพบว่า adrenal CT scan ใช้แยกระหว่าง adenoma กับ bilateral adrenal hyperplasia ได้ถูกต้องเพียงประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย แต่เนื่องจากการตรวจ AVS ต้องทำโดยรังสีแพทย์ที่มีความชำนาญ เป็น invasive test ที่อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ เช่น adrenal hemorrhage เป็นต้น ผู้นิพนธ์จึงคิดว่าการส่งตรวจ AVS ในผู้ป่วย 1° aldosteronism ทุกรายก่อนผ่าตัดในประเทศไทยนั้นยังเป็นสิ่งที่เป็นไปได้ยากในทางปฏิบัติ

การรักษา

1. Unilateral laparoscopic adrenalectomy แนะนำให้ทำในผู้ป่วยที่เป็น aldosterone-producing adenoma

ควรให้การรักษาจน BP และซีรั่มโปแตสเซียมอยู่ในเกณฑ์ปกติก่อนผ่าตัด หลังผ่าตัดควรหยุดให้โปแตสเซียมเสริมแก่ผู้ป่วย หยุดยา spironolactone ส่วนยาลดความดันโลหิตชนิดอื่นๆ ให้พิจารณาตามระดับ BP หลังผ่าตัด BP จะค่อยๆ ลดลง ในบางรายยังอาจลดลงอย่างต่อเนื่องหลังผ่าตัดนาน 6 เดือนถึง 1 ปี ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยหายขาด ควรเจาะเลือดวัดระดับ PRA และ aldosterone หลังผ่าตัดด้วยเพื่อติดตามว่าระดับฮอร์โมนกลับมาปกติหรือไม่

2. **Mineralocorticoid receptor antagonist** ในประเทศไทยมียาเพียงชนิดเดียว คือ spironolactone ส่วน eplerenone ในขณะนี้ยังไม่มีในประเทศไทย การรักษาด้วยยาเหมาะแก่ผู้ป่วยที่เป็น bilateral adrenal hyperplasia ทุกราย และ aldosterone-producing adenoma ที่ไม่ต้องการผ่าตัด หรือสภาพร่างกายไม่สามารถผ่าตัดได้ ขนาดของ spironolactone ที่ใช้ คือ 50-400 มก./วัน อาการข้างเคียงที่สำคัญโดยเฉพาะในเพศชาย คือ gynecomastia ซึ่งสัมพันธ์กับขนาดที่ใช้ พบร้อยละ 7 เมื่อใช้ในขนาดต่ำกว่า 50 มก./วัน จนถึงราวร้อยละ 50 เมื่อใช้ในขนาดสูงกว่า 150 มก./วัน

3.2 Pheochromocytoma

หมายถึงเนื้องอกที่เกิดจาก chromaffin cell สร้างและหลั่ง catecholamine ทำให้เกิดอาการและอาการแสดงได้หลากหลายมากในหลายระบบขึ้นกับชนิดของ catecholamine ที่เนื้องอกหลั่งออกมา และความไวของผู้ป่วยต่อ catecholamine จึงมักเป็นปัญหาในทางคลินิกว่าเมื่อใดควรสงสัยว่าผู้ป่วยเป็นโรคนี้ และส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัยโรค เนื่องจากการวินิจฉัยทำได้โดยเก็บปัสสาวะ 24 ชม. เป็นเวลา 3 วัน เพื่อวัดระดับของ catecholamine และ/หรือเมตาบอไลต์ของ catecholamine มิได้มีอันตรายใดๆ ต่อผู้ป่วย ในขณะที่หากวินิจฉัยได้ถูกต้องจะมีการรักษาที่จำเพาะซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยหายขาดได้ โดยทั่วไปจึงแนะนำให้ทำการสืบค้นเพิ่มเติมเพื่อให้ได้การวินิจฉัยโรค แม้ว่าความน่าจะเป็นในทางคลินิกจะน้อยก็ตาม

อาการและอาการแสดง

1. HT ทั้งชนิด paroxysmal และ persistent ถ้าพบ paroxysmal HT ร่วมกับอาการ 3 อย่าง ได้แก่ ปวดศีรษะ ใจสั่น และเหงื่อออก ที่เกิดขึ้นพร้อมกัน จะยิ่งชวนให้คิดถึงโรคนี้
2. Acute pulmonary edema
3. หัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยเฉพาะอย่างยิ่งชนิด tachyarrhythmia
4. Orthostatic hypotension
5. Sudden death กลุ่มนี้จะวินิจฉัยย้อนหลังได้จากการตรวจศพ
6. Glucose intolerance ทำให้เกิด 2° diabetes ได้
7. Hypercalcemia
8. Lactic acidosis
9. อาการอื่นๆ ที่พบไม่บ่อย ได้แก่ กล้ามเนื้อหัวใจตาย, myocarditis, hypotension, ช็อก, stroke (พบได้ทั้งชนิด ischemic และ hemorrhage), ลำไส้ขาดเลือด, flushing (เป็นอาการแสดงที่แพทย์มักเป็นที่เข้าใจผิดและซักถามจากผู้ป่วยเสมอ จริงๆ แล้วพบได้น้อยมากจนเคยมีผู้เชี่ยวชาญกล่าวไว้ว่า ถ้าพบ flushing จริง แสดงว่าผู้ป่วยไม่น่าเป็น pheochromocytoma), ไข้ และอาการอื่นๆ ซึ่งเกิดจากการที่เนื้องอกสร้างฮอร์โมนชนิดอื่นๆ ร่วมด้วยนอกเหนือไปจาก catecholamine เช่น ท้องเดิน, Cushing syndrome, hypokalemic metabolic alkalosis, acromegaly เป็นต้น

Phechromocytoma แบบพันธุกรรม

พบประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วย pheochromocytoma ในผู้ใหญ่ โรคทางพันธุกรรมที่อาจพบ pheochromocytoma ร่วมด้วยได้ ได้แก่ MEN type 2 (MEN-2A และ MEN-2B), von Hippel-Lindau (VHL) syndrome, neurofibromatosis type 1(NF-1) และ hereditary paraganglioma

ผู้ป่วยที่ควรคิดถึง Pheochromocytoma

1. มีอาการ paroxysm ซึ่งประกอบด้วยอาการปวดศีรษะ ใจสั่น และเหงื่อออก
2. ตรวจพบ BP สูงเป็นครั้งคราว หรือมีความแปรปรวนของ BP มาก
3. Severe HT หรือ accelerated-malignant HT
4. Resistant HT
5. เกิด severe HT ขณะเริ่มการดมยาสลบ ผ่าตัด หรือขณะคลอด
6. HT ในผู้ป่วยอายุน้อย
7. ตรวจพบ HT พร้อมๆ กับการเกิดโรคเบาหวาน หรือการควบคุมระดับน้ำตาลเลวลงเมื่อตรวจพบ HT ใน

รายที่เป็นเบาหวานอยู่ก่อน

8. มีประวัติโรค pheochromocytoma ในครอบครัว

9. เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบว่าสัมพันธ์กับการเกิด pheochromocytoma

10. ตรวจพบก้อนเนื้องอกที่ต่อมหมวกไตหรือในช่องท้องโดยบังเอิญ

โดยข้อ 8-10 นั้น หมายรวมถึงทั้งผู้ป่วยที่มี BP อยู่ในเกณฑ์ปกติและสูง

การวินิจฉัย

ทำได้โดยการวัดระดับ catecholamine (epinephrine, norepinephrine) หรือเมตาบอไลต์ของ catecholamine (metanephrine, normetanephrine และ vanillylmandelic acid [VMA]) ซึ่งควรมีค่าสูงกว่าปกติอย่างน้อย 1.5-2 เท่า ข้อพึงระวัง คือ การส่งตรวจ urinary VMA ซึ่งแพทย์ส่วนใหญ่คุ้นเคย เป็นการทดสอบที่มีความไวต่ำที่สุด คือประมาณร้อยละ 60 ไม่มีข้อกำหนดตายตัวว่าจะต้องส่งตรวจอะไรบ้าง ให้พิจารณาจากการทดสอบที่สามารถทำได้ในแต่ละโรงพยาบาล ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย ความไวและความจำเพาะของการทดสอบแต่ละชนิดร่วมกัน ส่วนการทดสอบด้วยยา ได้แก่ clonidine suppression test และ glucagon stimulation test ไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน เนื่องจากอาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยได้

การหาตำแหน่งเนื้องอก

เนื้องอกเกือบทั้งหมดอยู่ในช่องท้อง โดยส่วนใหญ่พบเป็นก้อนเดียวที่ต่อมหมวกไตข้างใดข้างหนึ่ง ส่วนน้อยพบที่ต่อมหมวกไตทั้งสองข้างหรือพบอยู่นอกต่อมหมวกไต วิธีการค้นหาตำแหน่งของเนื้องอกที่ใช้กันในปัจจุบัน ได้แก่

1. CT หรือ MRI ทั้ง 2 วิธีได้ผลใกล้เคียงกัน เนื่องจาก pheochromocytoma มักเป็นเนื้องอกที่มีขนาดใหญ่พอควร คือ > 3-4 ซม. ขึ้นไป

2. Metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan โดยอาจจะจับกับ ^{123}I หรือ ^{131}I ก็ได้ มีความจำเพาะสูงมากถึงร้อยละ 95-100 และเป็นการตรวจทั่วทั้งตัวจึงให้ข้อมูลเสริม CT หรือ MRI ได้ดี วิธีนี้จะช่วยเพิ่มความจำเพาะว่าเนื้องอกที่เห็นนั้นสร้างและหลั่ง catecholamine จริง มีการกระจายอยู่หลายตำแหน่ง หรือไปที่อวัยวะอื่นๆ หรือไม่ ดังนั้นถ้าส่งตรวจได้ก็ควรส่งตรวจคู่ไปกับ CT หรือ MRI ด้วย

3. วิธีอื่นๆ เช่น PET scan, venous sampling เป็นวิธีที่มีค่าใช้จ่ายสูง และ invasive จึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยทั่วไป แต่จะใช้เฉพาะในรายที่มีปัญหาในการบอกตำแหน่งของก้อนเนื้องอกเท่านั้น

การรักษา

1. การผ่าตัด มี 2 เทคนิค คือ transabdominal และ laparoscopic technique ในปัจจุบันนิยม laparoscopic adrenalectomy มากกว่า ควรพิจารณาทำ partial adrenalectomy คือ เหลือส่วน adrenal cortex ไว้ในผู้ป่วยที่มีโอกาสจะเป็น pheochromocytoma ที่ต่อมหมวกไตทั้งสองข้างได้บ่อย เช่น ผู้ป่วยที่เป็นโรคทางพันธุกรรม เนื่องจากพบว่าการผ่าตัด total bilateral adrenalectomy มักจะทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหลังผ่าตัดเลวลงแม้จะได้รับฮอร์โมนทดแทนก็ตาม

ควรเตรียมผู้ป่วยให้ดีก่อนผ่าตัดโดยให้ยาลดการหลั่งและยับยั้งผลของ catecholamine ก่อนผ่าตัด มิฉะนั้นอาจเกิดอันตรายระหว่างการดมยาสลบหรือผ่าตัดได้ เช่น severe HT, หัวใจเต้นผิดจังหวะ เป็นต้น ยาที่ใช้แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ

1. ยับยั้งผลของ catecholamine ต่อ adrenergic receptor ได้แก่

- α-blocker ได้แก่ prazosin, terazosin, และ doxazosin
- β-blocker ให้เฉพาะในรายที่ยังมี tachycardia หรือ palpitation หลังได้รับยา α-blocker จนควบคุม BP ได้แล้ว ห้ามใช้ก่อนให้ α-blocker เนื่องจากจะทำให้ผลของ catecholamine ต่อ α-receptor เด่นชัดยิ่งขึ้น ทำให้หลอดเลือดหดตัวและ BP จะยิ่งสูงมากขึ้น จนอาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยได้

2. เพื่อยับยั้งการหลั่ง catecholamine ได้แก่ ยาในกลุ่ม calcium antagonist โดยอาจจะใช้ร่วมกับหรือไม่ใช้ร่วมกับ α-blocker ก็ได้

3. เพื่อยับยั้งการสร้าง catecholamine ได้แก่ ยา metyrosine ซึ่งมีผลยับยั้ง tyrosine hydroxylase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในขั้นตอนแรกของกระบวนการสร้าง catecholamine แต่ในปัจจุบันยานี้ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ควรให้ยาเหล่านี้และใช้เวลาเตรียมผู้ป่วยอย่างน้อย 1-2 สัปดาห์ก่อนส่งผู้ป่วยไปรับการผ่าตัด ควรเฝ้าระวังภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ โดยติดตามระดับน้ำตาลในเลือดอย่างใกล้ชิดเป็นเวลา 1-2 วันหลังผ่าตัด เนื่องจากเมื่อ catecholamine ลดลงอย่างรวดเร็ว อาจทำให้มีการหลั่ง

อินซูลินเพิ่มขึ้นได้

2. วิธีรักษาอื่นๆ ได้แก่ เคมีบำบัด, การฉายแสง, high dose ^{131}I-MIBG, และ radiofrequency ablation มักให้ผลไม่ดีเท่าการผ่าตัดแต่อาจต้องใช้ในกรณีที่เนื้องอกกระจายไปที่อวัยวะอื่นและไม่สามารถผ่าตัดได้

ร้อยละ 75 ของผู้ป่วย BP จะลดลงเป็นปกติหลังผ่าตัด ควรติดตามระดับของ catecholamine ในเลือดหรือในปัสสาวะซ้ำประมาณ 6 สัปดาห์หลังผ่าตัด ถ้าอยู่ในเกณฑ์ปกติ ให้ตรวจซ้ำอีก 6 เดือนหลังผ่าตัด หลังจากนั้นตรวจซ้ำทุกๆ 1 ปี เป็นเวลาอย่างน้อย 5 ปี หรือเมื่อผู้ป่วยมีอาการที่สงสัยว่าจะกลับเป็นซ้ำ ในรายที่มีโอกาสเป็นซ้ำสูง เช่น เป็นร่วมกับโรคทางพันธุกรรม แนะนำให้ติดตามไปตลอดชีวิต เมื่อใดที่พบ catecholamine สูงขึ้นอีก บ่งชี้ถึงการกลับเป็นซ้ำ ซึ่งเนื้องอกอาจเกิดขึ้นในตำแหน่งเดิมหรือกระจายไปยังอวัยวะอื่นก็ได้ จึงต้องทำการสืบค้นเพื่อหาตำแหน่งของก้อนเนื้องอกใหม่ เพื่อวางแผนให้การรักษาที่จำเพาะต่อไป

3.3 Cushing Syndrome

ตรวจพบ HT ได้ แต่มักไม่รุนแรง และมักไม่ใช่อาการที่จะนำผู้ป่วยมาพบแพทย์ ผู้ป่วยมักมี Cushingoid appearance ซึ่งแพทย์ที่มีความคุ้นเคย หรือคิดถึงการวินิจฉัยแยกโรคนี้ ย่อมให้การวินิจฉัยโรคได้เร็วกว่า (ดูรายละเอียดเพิ่มเติมได้ในบทอื่นๆ)

3.4 Acromegaly

แพทย์มักคิดถึงเมื่อผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงทางใบหน้า ซึ่งแพทย์ที่มีความคุ้นเคย หรือคิดถึงการวินิจฉัยแยกโรคนี้ ก็ย่อมให้การวินิจฉัยโรคได้เร็วกว่าเช่นเดียวกัน (ดูรายละเอียดเพิ่มเติมได้ในบทอื่นๆ) ตรวจพบ HT ได้ แต่มักไม่รุนแรง และมักไม่ใช่อาการที่จะนำผู้ป่วยมาพบแพทย์

3.5 โรคของต่อมไทรอยด์และพาราไทรอยด์

ที่ทำให้เกิด HT ได้ได้แก่ hyperthyroidism, hypothyroidism, และ hyperparathyroidism แต่ HT มักไม่รุนแรง และมักไม่ใช่อาการที่จะนำผู้ป่วยมาพบแพทย์

4. Drug-induced HT

ยาหลายชนิดทำให้เกิด HT ซึ่งเป็นได้ทั้งชนิด transient และ sustained HT หรืออาจก่อให้เกิดปัญหาในผู้ป่วยที่เป็น HT อยู่ก่อนแล้ว เช่น ทำให้การควบคุม BP เลวลง หรือมีผลต้านการออกฤทธิ์ของยาลดความดันโลหิตที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ ยาที่ควรพึงระวังว่าอาจทำให้ BP ของผู้ป่วยเพิ่มสูงขึ้น ได้แก่

4.1 สเตียรอยด์

- Glucocorticoid
- Mineralocorticoid
- ยาคุมกำเนิด มีรายงานว่าเกิด HT ราวร้อยละ 5 ของผู้ใช้ ส่วนใหญ่เป็น mild HT แต่ postmenopausal estrogen replacement therapy มีผลช่วยลด BP
- Danazol ซึ่งใช้รักษา endometriosis และ hereditary angioedema ทำให้เกิด fluid retention และ HT ได้

4.2 ยาที่มีผลต่อระบบประสาทซิมพาเทติก

- Cocaine มีผลกระตุ้น α-adrenergic receptors มักทำให้เกิด acute severe HT มิใช่ chronic HT ถ้าจำเป็นต้องลด BP แนะนำให้ใช้ α-blocker ในรายที่มีอาการเจ็บหน้าอก ร่วมด้วยจาก coronary vasoconstriction ควรใช้ nitroglycerine และ verapamil
- ยาลดน้ำมูกและยากดอาการไอ ได้แก่ ยาที่มีส่วนผสมของ phenylpropanolamine, ephedrine, pseudoephedrine, oxymetazoline, และ phenylephrine
- Sibutramine เป็นยาลดน้ำหนักที่ถูกถอนออกจากตลาดแล้ว

4.3 ยาต้านซึมเศร้า

มีรายงานจากทั้งยาในกลุ่ม monoamine oxidase inhibitor (MAOI), tricyclic antidepressant, และ serotonin agonist

4.4 ยากดภูมิคุ้มกันและยาเคมีบำบัด

Calcineurin inhibitor ได้แก่ cyclosporin, tacrolimus มักทำให้ BP สูงขึ้นในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยไตวาย ผู้ป่วยที่เป็น HT อยู่ก่อน และผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูง ยาลดความดันโลหิตที่แนะนำให้ใช้รักษา คือ calcium antagonist แต่ในบางกรณีอาจต้องใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน

Paclitaxel และ angiogenesis inhibitor เช่น bevacizumab ทำให้ BP สูงขึ้นโดยมีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้เช่นเดียวกัน

4.5 Erythropoietin

ทำให้ BP สูงขึ้นในผู้ป่วยร้อยละ 20-30 ที่ได้รับยา อาจเกิดขึ้นเร็วหลังได้รับยาประมาณ 2 สัปดาห์ หรือเกิดช้าหลังได้รับยาไปแล้วเป็นเวลาหลายเดือนก็ได้ BP ที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้ ถ้ายังควบคุม BP ไม่ได้หลังปรับยาลดความดันโลหิต หรือเพิ่ม dialysis ควรลดขนาดของ erythropoietin ลงหรือหยุดยาชั่วคราว

4.6 ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

ทั้ง NSAID และ COX-2 inhibitor มีผลทำให้ BP สูงขึ้นได้ น่าจะเป็น drug-induced HT ที่พบได้บ่อยที่สุด ข้อมูลจาก meta-analysis พบว่า NSAID เพิ่ม mean arterial pressure ประมาณ 5 มม.ปรอท ผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อ NSAID-induced HT ได้แก่ ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่เป็น HT อยู่ก่อน ผู้ป่วย salt sensitive ผู้ป่วยไตวาย และผู้ป่วย renovascular HT นอกจากนี้ NSAID ยังลดประสิทธิภาพของยาลดความดันโลหิตกลุ่ม diuretic, β-blocker, และ ACEI แต่ไม่รบกวน calcium antagonist

4.7 แอลกอฮอล์

การดื่มสุราปริมาณมากๆ ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรังทำให้ BP สูงขึ้นได้ วิธีการรักษาที่ดีที่สุด คือ การหยุดดื่มหรือลดปริมาณการดื่มสุราลง

5. Coarctation of Aorta

ประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยในช่วงวัยรุ่นหรือวัยผู้ใหญ่ ซึ่งส่วนใหญ่ไม่มีอาการผิดปกติ แต่ตรวจพบ HT โดยบังเอิญ ตำแหน่งที่เกิด coarctation ในผู้ป่วยส่วนใหญ่จะอยู่ต่ำกว่าจุดกำเนิดของ left subclavian artery ลักษณะทางคลินิกที่ช่วยสนับสนุน ได้แก่ BP ที่แขนสูงกว่าที่ขา (ปกติ BP ที่ขาต้องสูงกว่าที่แขน), femoral pulse เบา, ฟังได้ systolic murmur ที่ interscapular area, ฟังได้ systolic หรือ continuous murmur ที่ด้านข้างของทรวงอก ในรายที่มี well-developed collateral blood flow, ภาพรังสีทรวงอกพบ 3 sign, esophagography พบ inverted-3 sign ยืนยันการวินิจฉัยโรคได้โดย echocardiography

อาจพบร่วมกับความผิดปกติอื่น เช่น bicuspid aortic valve หรือพบเป็นส่วนหนึ่งของกลุ่มอาการ เช่น พบได้ถึงร้อยละ 35 ของผู้ป่วย Turner syndrome ถ้าไม่ได้รับการแก้ไขส่วนใหญ่ของผู้ป่วยจะเสียชีวิตก่อนวัยอันควรจากภาวะแทรกซ้อนของ HT ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีอาการหรือมี upper-body HT จึงควรได้รับการรักษา ซึ่งมี 2 วิธีหลัก ได้แก่ surgical repair และ balloon angioplasty ควรติดตาม BP อย่างต่อเนื่องหลังการรักษา เนื่องจากข้อมูลจากการติดตามผู้ป่วยในระยะยาวพบว่าเกิด late HT ได้บ่อย แม้ว่าการผ่าตัดจะได้ผลดี และ BP จะลดลงในช่วงแรกก็ตาม

6. Obstructive Sleep Apnea (OSA)

พบได้บ่อยขึ้นในปัจจุบัน มีรายงานว่าเป็น 2° HT ที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วย resistant HT ทำให้เกิดได้ทั้ง systemic และ pulmonary HT นอกจากนี้ยังสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดอื่นๆ ด้วย ได้แก่ หลอดเลือดหัวใจตีบ หัวใจวาย หัวใจเต้นผิดจังหวะและ stroke ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดในการเกิด OSA คือ ความอ้วน

ลักษณะทางคลินิก

ลักษณะที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยน่าจะเป็น OSA ได้แก่

1. อาการในช่วงกลางวัน ได้แก่ ง่วงนอน ปวดศีรษะในช่วงเช้า ปากแห้งหรือเจ็บคอหลังตื่นนอน หงุดหงิด ขี้ลืม ไม่มีสมาธิ
2. อาการในช่วงนอนหลับ ส่วนใหญ่ญาติหรือคู่นอนจะเป็นผู้สังเกตเห็น ได้แก่ นอนกรน หยุดหายใจ นอนหลับไม่สนิท ตื่นบ่อย ปัสสาวะในช่วงกลางคืน
3. ตรวจร่างกาย ควรพบผู้ป่วยอ้วน เส้นรอบคอใหญ่ retrognathia, micrognathia, macroglossia

การวินิจฉัย

Gold standard คือ polysomnography ถ้าค่า apnea-hypopnea index (AHI) ซึ่งหมายถึง จำนวนครั้งของการเกิด apnea หรือ hypopnea ในเวลา 1 ชม.

5-14 = mild OSA
15-29 = moderate OSA
≥ 30 = severe OSA

การรักษา

1. การลดน้ำหนัก
2. Continuous positive airway pressure (CPAP) เป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุด
3. Oral device แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถ tolerate CPAP ได้

4. ยา เช่น ยาเพิ่ม pharyngeal dilator muscle tone, เพิ่ม ventilator drive, ลด airway resistance, และ soft tissue lubricant เป็นต้น แต่ทั้งหมดได้ผลไม่ดี

5. การผ่าตัด

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31:1281-357.
2. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease)-summary of recommendations. J Vasc Interv Radiol 2006;17:1383-97.
3. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3266-81.
4. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007;3:92-102.
5. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. Pancreas 2010;39:775-83.
6. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1526-40.
7. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. Am J Med 2012;125:14-22.

16 Pneumonia

นิธิพัฒน์ เจียรกุล

การวินิจฉัย

- ผู้ป่วยปอดอักเสบมักจะมีไข้ ไอ หอบเหนื่อย และบางรายจะมีอาการเจ็บหน้าอกแบบ pleuritic chest pain สำหรับอาการในระบบอื่นๆ มักพบจากเชื้อกลุ่ม atypical pathogen ได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามตัว ปวดข้อ ผื่นผิวหนัง คลื่นไส้อาเจียน และถ่ายเหลว ฯลฯ ในผู้ป่วยสูงอายุอาการของปอดอักเสบอาจจะไม่ชัดเจนเหมือนในคนที่มีอายุน้อย มักมีอาการทางระบบประสาท เช่น delirium, confusion เป็นต้น หรือมีอาการของโรคประจำตัวเดิมที่แย่ลง
- การตรวจร่างกายอาจพบมีลักษณะของ consolidation จากการตรวจระบบการหายใจ บางรายอาจพบลักษณะของ atelectasis หรือ pleural effusion ร่วมด้วย
- ข้อมูลทางคลินิกมีความแม่นยำในการวินิจฉัยปอดอักเสบเพียงร้อยละ 50 ต้องอาศัยการสืบค้นเพิ่มเติมซึ่งนอกจากมีประโยชน์ช่วยในการวินิจฉัยโรคแล้ว ยังอาจช่วยบอกเชื้อก่อโรค ความรุนแรงของผู้ป่วย และช่วยในการวางแผนดูแลรักษา ได้แก่

1. ภาพถ่ายรังสีทรวงอก จะพบ alveolar หรือ interstitial opacities หรือพบร่วมกัน การพบ multilobar involvement ช่วยบอกถึงความรุนแรงของโรคได้ ผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงสงสัยปอดอักเสบแต่ไม่พบความผิดปกติของภาพถ่ายรังสีทรวงอกอาจพบได้ใน 24 ชม. แรกของการเจ็บป่วย หรือพบได้ในระยะแรกของผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ หรือผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อ *Pneumocystis jiroveci* นอกจากนี้การถ่ายภาพถ่ายรังสีทรวงอกยังช่วยวินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนที่พบร่วมกับปอดอักเสบเช่น parapneumonic effusion หรือ lung abscess เป็นต้น โดยปกติภาพถ่ายรังสีทรวงอกไม่สามารถบ่งบอกถึงเชื้อก่อโรคได้ แต่มีลักษณะจำเพาะบางอย่างที่มีประโยชน์ เช่น ปอดอักเสบจากการสูดสำลักจะพบความผิดปกติบริเวณ posterior segment of upper lobe และ superior segment of lower lobe หรือ basal segments of lower lobe การติดเชื้อที่กระจายมาตามกระแสเลือดมักมีลักษณะรอยโรคแบบ multiple peripheral nodular opacities

2. การย้อมเชื้อและการเพาะเชื้อจากเสมหะ การย้อมเป็นวิธีที่ทำได้ง่าย รวดเร็ว ไม่สิ้นเปลือง และมีประโยชน์ในการเลือกชนิดของยาต้านจุลชีพในระยะแรก ส่วนที่เลือกมาตรวจควรมีลักษณะ purulent เมื่อดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ควรมีนิวโตรฟิล > 25 ตัวและ epithelial cell < 10 ตัวต่อ low power field เสมหะที่ส่งเพาะเชื้อต้องเก็บในภาชนะที่สะอาดและนำไปห้องปฏิบัติการในทันที

3. การเพาะเชื้อจากแหล่งปราศจากเชื้ออื่นๆ เช่น เลือด หรือน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด เป็นต้น มีความจำเพาะสูง แต่มีความไวต่ำ การเพาะเชื้อจากเลือด ควรทำในผู้ที่มีอาการรุนแรงและต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาลทุกรายก่อนให้ยาต้านจุลชีพ

4. การตรวจซีโรโลยี ส่วนใหญ่ไม่ช่วยในการตัดสินใจในการให้การรักษาเบื้องต้นเนื่องจากได้ผลช้า แต่มีประโยชน์ในการวินิจฉัยย้อนหลังสำหรับเชื้อในกลุ่มatypical pathogen

5. การตรวจหาแอนติเจน สำหรับชิ้นส่วนของเชื้อที่มีชีวิตอยู่หรือตายแล้ว ได้แก่ การตรวจ pneumococcal antigen ในซีรั่ม หรือน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด และการตรวจ Legionella antigen ในปัสสาวะ

6. การตรวจหา DNA หรือ RNA มีประโยชน์ในรายที่ต้องการความรวดเร็วและความแม่นยำในการวินิจฉัยโรค เช่น ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงมาก และ/หรือ สงสัยว่าโรคเกิดจากเชื้อที่ตรวจพบยาก หรือไม่สามารถเพาะเชื้อได้ เช่น *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp., *Chlamydia pneumoniae* และ เชื้อกลุ่มไวรัส เช่น ไข้หวัดใหญ่ เป็นต้น แต่วิธีนี้ยังไม่ใช้กันแพร่หลายเนื่องจากค่าใช้จ่ายสูง ส่วนใหญ่ทำในงานวิจัยและในการศึกษาทางระบาดวิทยา

7. การตรวจด้วยวิธี invasive เช่น bronchoscopy with bronchoalveolar lavage เป็นต้น เลือกใช้ในกรณีให้การรักษาแบบ empiric แล้วอาการยังไม่ดีขึ้นหรือกลับทรุดลงหรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะอื่น เช่น มะเร็งปอด, lung hemorrhage, bronchial obstruction หรือปอดอักเสบในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติและไม่สามารถเก็บเสมหะได้ เป็นต้น

8. การตรวจ biomarker ในเลือด เช่น procal-

citonin, C-reactive protein เป็นต้น มีประโยชน์ช่วยในการบอกการพยากรณ์โรค และการเลือกหยุดยาต้านจุลชีพหรือเปลี่ยนวิธีบริหารจากการฉีดเป็นกิน

ปอดอักเสบที่เกิดในชุมชน (Community-acquired Pneumonia)

• ในประเทศไทยเชื้อก่อโรคมีความแตกต่างไปตามกลุ่มประชากร สภาพภูมิศาสตร์ ฤดูกาล และ การระบาดของเชื้อบางชนิด โดย *Streptococcus pneumoniae* ยังคงเป็นเชื้อก่อโรคที่สำคัญของผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง โดยพบเชื้อในกลุ่มแกรมลบรองลงมาโดยเฉพาะ *Klebsiella pneumoniae* สำหรับเชื้อในกลุ่ม atypical pathogen พบเป็นสาเหตุได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง ในบางพื้นที่ในบางฤดูจะพบเชื้อประจำถิ่น คือ *Burkholderia pseudomallei* ริคเกตเซีย และเลปโตสไปรา นอกจากนี้บางช่วงก็จะมีการระบาดของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่หรือเชื้อไวรัสก่อโรคในระบบการหายใจอื่นๆ

• ลักษณะทางคลินิกไม่สามารถแยกเชื้อก่อโรคได้ชัดเจน แต่มีผลต่อความรุนแรงถ้ามีปัจจัยต่อไปนี้

1. อายุเกิน 65 ปี
2. มีโรคประจำตัวที่สำคัญ คือ มะเร็งต่างๆ โรคตับ หัวใจวาย โรคหลอดเลือดสมอง และโรคไต
3. ระดับการรู้ตัวเลวลง อัตราการหายใจมากกว่า 30 ครั้ง/นาที ความดันซิสโตลิกน้อยกว่า 90 มม.ปรอท และ room air arterial oxygenation < 92%

ผู้ป่วยเหล่านี้มีอัตราตายสูงกว่าคนทั่วไปจึงต้องรับไว้รักษาตัวในโรงพยาบาล

• การรักษาจำเพาะ คือ การให้ยาต้านจุลชีพแบบ empiric (**ตารางที่ 16.1**) โดยอาศัยข้อมูลทางด้านระบาดวิทยาเป็นหลัก โดยเฉพาะในรายที่มีอาการรุนแรง สำหรับรายที่ตรวจพบเชื้อก่อโรคชัดเจนอาจให้ยาที่จำเพาะต่อเชื้อได้ ยกเว้นถ้าอาการรุนแรงจะต้องให้การรักษาครอบคลุมไว้ก่อนจนกว่าจะรู้ผลหรือแน่ใจได้ว่าผู้ป่วยปลอดภัย ถ้ามีภูมิลำเนาอยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือในระยะฤดูฝน โดยเฉพาะรายที่มีโรคร่วม เช่น เบาหวาน หรือ ไตวายเรื้อรัง เป็นต้น ควรพิจารณาให้ยาที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *B. pseudomallei* คือ ceftazidime ถ้ามีโรคปอดอยู่เดิม ได้แก่ bronchiectasis หรือ severe COPD ฯลฯ ควรพิจารณาให้ยาที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *P. aeruginosa* ถ้ามีอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่นำมาก่อนหรืออยู่ในช่วงการระบาดต้องให้การรักษาด้วย oseltamivir หรือ zanamivir ไปก่อนแม้ว่าผลตรวจขั้นต้นจะเป็นลบก็ตามและรอผลการตรวจยืนยันอีกครั้ง

• การรักษาร่วมอื่นๆ ได้แก่ การให้ยาลดไข้แก้ปวด การให้สารน้ำที่เพียงพอ การให้ออกซิเจน การทำกายภาพบำบัดของทรวงอกในผู้ป่วยที่ไอเอาเสมหะออกมาเองได้ไม่ดีพอ

• ให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกโดยใช้ยากินได้ ถ้าผู้ป่วยไม่มีปัญหาคลื่นไส้อาเจียนและสามารถมาพบแพทย์ได้รวดเร็วถ้าอาการเลวลง โดยนัดให้มาดูอาการหลังการรักษา 72 ชม.

• ผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลควรเริ่มให้ยาต้านจุลชีพให้เร็วที่สุด เมื่อเริ่มดีขึ้น คือ ไข้ลง จำนวนเม็ดเลือดขาวกลับเป็นปกติ สามารถกินยาได้ และไม่มีภาวะแทรกซ้อนอื่น ให้เปลี่ยนจากยาฉีดเป็นยากินได้ไปจนครบระยะเวลาการรักษาซึ่งอยู่ระหว่าง 7-14 วัน

• ถ้าให้การรักษาถูกต้องและเชื้อไม่ดื้อยาไข้มักจะลงใน 48-72 ชม. โดยที่ภาพถ่ายรังสีทรวงอกอาจแย่ลงได้แล้วจึงค่อยๆ ดีขึ้นจนกลับเป็นปกติใน 4-8 สัปดาห์ แต่ในผู้ป่วยสูงอายุหรือมี COPD ร่วมด้วยอาจใช้เวลานานถึง 12 สัปดาห์กว่าภาพถ่ายรังสีทรวงอกจะกลับเป็นปกติ

ตารางที่ 16.1 การเลือกใช้ยาต้านจุลชีพแบบ empiric ในผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกิดในชุมชน

ประเภทผู้ป่วย	ยาที่เลือกใช้
การรักษาแบบผู้ป่วยนอก	
• เดิมแข็งแรงดีและอายุ <65 ปี	Doxycycline หรือ macrolide
• มีโรคอื่นอยู่เดิมหรืออายุ >65 ปี	2nd cephalosporin หรือ amoxicillin/clavulanate + doxycycline หรือ + macrolide
การรักษาแบบผู้ป่วยใน	
• อาการไม่รุนแรง	3rd cephalosporin หรือ amoxicillin/clavulanate + doxycycline หรือ macrolide
• อาการรุนแรง	3rd cephalosporin + doxycycline หรือ + macrolide หรือ anti-pneumococcal fluoroquinolone ± 3rd cephalosporin

• ภายหลังให้การรักษาไปแล้วผู้ป่วยไม่ดีขึ้น หรืออาการต่างๆ แย่ลงเป็นได้จาก

1. การวินิจฉัยไม่ถูกต้อง ผู้ป่วยเป็นโรคอื่น เช่น หัวใจวาย มะเร็งปอด หรือ pulmonary embolism เป็นต้น

2. การวินิจฉัยถูกต้อง แต่มีปัจจัยอื่นๆ คือ

2.1 ผู้ป่วย มีภาวะแทรกซ้อน เช่น parapneumonic effusion, lung abscess หรือมี endobronchial obstruction หรือมีการติดเชื้ออื่นหรือที่อวัยวะอื่นแทรกซ้อน เป็นต้น

2.2 ยา เลือกชนิดยาไม่เหมาะสม ขนาดยาไม่ถูกต้อง ได้รับยาไม่สม่ำเสมอ หรือมี adverse drug reaction เป็นต้น

2.3 เชื้อก่อโรค ดื้อยา หรือเป็นเชื้ออื่น ได้แก่ วัณโรค โนคาร์เดีย หรือรา เป็นต้น

ปอดอักเสบที่เกิดในโรงพยาบาล (Hospital-acquired Pneumonia)

• คือปอดอักเสบที่เกิดขึ้นหลังจากผู้ป่วยเข้าอยู่ในโรงพยาบาลแล้วเกิน 48 ชม. โดยมี oropharyngeal colonization ของเชื้อแบคทีเรียนำมาก่อน ส่วนใหญ่จะเป็นเชื้อแกรมลบโดยเฉพาะ *P. aeruginosa* และ Enterobacteriaceae (*K. pneumoniae, Escherichia coli, Acinetobacter baumanii* เป็นต้น) รองลงมาได้แก่ *Staphylococcus aureus* นอกจากการสูดสำลักแล้วยังเกิดได้จากการหายใจเอาละอองสารน้ำที่มีเชื้อโรคปนอยู่ การแพร่กระจายจากตำแหน่งติดเชื้ออื่นมาทางกระแสเลือด การลุกลามของเชื้อจากผนังทรวงอกโดยตรง การติดต่อจากบุคลากร และการเคลื่อนตัวขึ้นมาของเชื้อจากทางเดินอาหาร (translocation)

• ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดปอดอักเสบในโรงพยาบาลที่สำคัญ คือ การใช้เครื่องช่วยหายใจ และ ระบบภูมิคุ้มกันในตัวผู้ป่วยที่ผิดปกติ

• การวินิจฉัยอาศัยลักษณะทางคลินิกประกอบด้วยการพบรอยโรคเกิดขึ้นใหม่หรือเพิ่มขึ้นในภาพถ่ายรังสีทรวงอก ร่วมกับความผิดปกติอีกอย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อ คือ

1. มีไข้มากกว่า 38.3°C
2. มี leukocytosis > 12,000 เซลล์/มม.^{3}
3. มี purulent sputum

การวินิจฉัยโดยเกณฑ์ทางคลินิกมีโอกาสผิดพลาดสูงโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ ทำให้ต้องอาศัยการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม คือ การย้อมและเพาะเชื้อจากเสมหะหรือ endotracheal aspirate ซึ่งมีความจำเพาะต่ำเนื่องจากเชื้อที่พบไม่สามารถแยกจากเชื้อที่ colonization ในทางเดินอากาศได้ แต่ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาต้านจุลชีพมาก่อนการย้อมเสมหะไม่พบเชื้อสามารถช่วย exclude โรคได้ ส่วนการทำ bronchoscopy เพื่อเอาเสมหะจากแหล่งที่มีพยาธิสภาพในเนื้อปอด มีความแม่นยำสูงในการวินิจฉัยแต่มีข้อจำกัดในเรื่องค่าใช้จ่ายและความพร้อมของโรงพยาบาลแต่ละแห่ง อีกทั้งยังพบว่าไม่เปลี่ยนแปลงผลการรักษาในขั้นสุดท้ายสำหรับผู้ป่วยส่วนใหญ่ด้วย การเพาะเชื้อแบบ quantitative ช่วยให้มีความน่าเชื่อถือกว่าการเพาะเชื้อตามปกติ

• การรักษาเลือกใช้ยาต้านจุลชีพตามผลการย้อมเสมหะร่วมกับการเลือกให้แบบ empiric โดยพิจารณาจากปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยและระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาล แต่ที่สำคัญคือต้องทราบข้อมูลทางระบาดวิทยาของเชื้อในแต่ละโรงพยาบาลนั้นๆ เพื่อปรับเปลี่ยนให้เหมาะสม

• การป้องกันและการควบคุม ที่สำคัญ คือ

1. จัดให้ผู้ป่วยที่ระดับการรู้ตัวไม่ดีอยู่ในท่าหัวสูง
2. Early ambulation
3. ใช้ยาในกลุ่ม sedative เท่าที่จำเป็น
4. เลือกใช้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม ควบคุมการใช้โดยเฉพาะในหออภิบาล
5. ใช้ยา stress ulcer prophylaxis เฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง และให้เลือกใช้ยาที่มีผลลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหารให้น้อยที่สุด
6. Continuous subglottis aspiration
7. ตรวจสอบแรงดันใน endotracheal or tracheostomy tube ให้อยู่ระหว่าง 20-30 ซม.น้ำ
8. พยายามให้อาหารทางสายยางให้เร็วที่สุด
9. ไม่เปลี่ยนสายเครื่องช่วยหายใจบ่อยกว่า 48 ชม.
10. ทำความสะอาดและฆ่าเชื้ออย่างถูกวิธีสำหรับเครื่องมือต่างๆ ที่ใช้ร่วมกันระหว่างผู้ป่วย
11. ให้ความรู้เรื่องการแพร่กระจายเชื้อจากผู้ป่วยไปผู้ป่วยกับบุคลากร โดยเฉพาะการล้างมือหลังจับต้องผู้ป่วยแต่ละราย และต้องมีมาตรการคอยกระตุ้นและตรวจสอบสม่ำเสมอ

ปอดอักเสบจากการสูดสำลัก (Aspiration Pneumonia)

• เกิดจากมีความผิดปกติของ glottic closure หรือ cough reflex หรือ clearing mechanism ร่วมกับมี

ปริมาณเชื้อที่ตกลงสู่ในปอดในจำนวนที่มากพอ ปัจจัยส่งเสริมคือ ระดับการรู้ตัวของผู้ป่วยที่ลดลง ความผิดปกติของการกลืน และการติดเชื้อของเหงือกและฟัน

- ลักษณะทางคลินิกจะไม่ต่างกับผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกิดในชุมชน แต่มักจะมี onset นานกว่าคือ ประมาณ 1-3 สัปดาห์ ในบางรายเสมหะอาจมีลักษณะคล้ายหนองและมีกลิ่นเหม็นมากได้ ภาพถ่ายรังสีทรวงอกจะพบมีโพรง (cavity) ร่วมด้วยได้บ่อยและพบบ่อยในปอดส่วนที่ dependent คือ superior segment of lower lobe และ posterior segment of upper lobe สำหรับการสำลักในท่านอน และ basal segments of lower lobe สำหรับการสำลักในท่านั่ง
- การตรวจเสมหะจะพบเชื้อก่อโรคหลายชนิดและรูปร่างต่างกัน ที่พบบ่อยได้แก่ *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium nucleatum*, และ *Peptostreptococcus* ประมาณครึ่งหนึ่งพบว่าจะเพาะเชื้อ pathogenic aerobic และ facultative anaerobe ได้ร่วมด้วย
- ยาต้านจุลชีพที่ควรเลือกใช้ คือ amoxicillin/clavulanate หรือ clindamycin
- ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถไอเอาเสมหะออกมาเองได้ดี การทำ chest physiotherapy จะช่วยให้หายเร็วขึ้น

ปอดอักเสบในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันผิดปกติ

- นอกจากมีโอกาสการติดเชื้อเหมือนคนทั่วไปแล้วยังมีเชื้อฉวยโอกาสก่อโรคได้อีกมาก ซึ่งขึ้นกับโรคพื้นฐานและชนิดของภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยที่ผิดปกติ เนื่องจากมีความสำคัญในการทำนายชนิดของเชื้อก่อโรคที่มีโอกาสเป็นไปได้สูงและการให้การรักษาในระหว่างที่รอผลการสืบค้น (**ตารางที่ 16.2**)
- เนื่องจากลักษณะทางคลินิกและภาพถ่ายรังสีทรวงอกไม่สามารถแยกชนิดของเชื้อก่อโรคได้ชัดเจน ประกอบกับการเก็บสิ่งส่งตรวจโดยเฉพาะเสมหะมักจะไม่ค่อยได้ผลดี เหมือนในผู้ป่วยปกติที่เกิดปอดอักเสบ ดังนั้นจึงควรทำการสืบค้นชนิดที่ invasive ในระหว่างที่ให้การรักษาแบบ empiric ตามความน่าจะเป็นที่กล่าวมาแล้วไปก่อน แต่ทั้งนี้จะต้องคำนึงถึงการพยากรณ์โรคพื้นฐานของผู้ป่วย และค่าใช้จ่ายที่จะเกิดขึ้น

ตารางที่ 16.2 ความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อก่อโรคบางชนิดกับกลุ่มผู้ป่วยที่เสี่ยง

เชื้อก่อโรค	กลุ่มผู้ป่วย
แบคทีเรีย	
Mycobacteria spp.	AIDS, corticosteroids use, organ transplantation
Nocardia sp.	Corticosteroids use
Rhodococcus equi	AIDS
รา	
Aspergillus sp.	Neutropenia, organ transplantation
Mucor sp.	Neutropenia, DM
Cryptococcus, *Penicillium*	AIDS
อื่น ๆ	
Pneumocystis jiroveci, CMV	AIDS, organ transplantation
Strongyloides stercoralis	Corticosteroids use

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Murray JF, Nadel JA, Mason JR, Boushey HA Jr, editors. Textbook of respiratory medicine, 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005.
2. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336: 243-50.
3. สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคปอดอักเสบชุมชนในประเทศไทย (สำหรับผู้ใหญ่). กรุงเทพมหานคร: เอส.พี. การพิมพ์; 2544.
4. Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society. Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44:S27-72.
5. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2004;164:637-44.
6. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator associated and healthcare-assocaited pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416.
7. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. N Engl J Med 2001;344:665-71.
8. Cunda BA. Pneumonias in compromised host. Infect Dis Clin North Am 2001;15:591-612.

17 Tuberculosis

นิธิพัฒน์ เจียรกุล

การวินิจฉัย

• ผู้ที่มีอาการไอหรือไอเป็นเลือดไข้หรือน้ำหนักลดไม่ทราบสาเหตุ เกิน 2 สัปดาห์ ต้องได้รับการตรวจหาวัณโรคด้วยการถ่ายภาพรังสีทรวงอก และถ้ามีอาการไอร่วมกับภาพถ่ายรังสีทรวงอกผิดปกติด้วย ให้ส่งตรวจเสมหะหาเชื้อวัณโรค

• ผู้ป่วยวัณโรคนอกปอดมักจะมีอาการเฉพาะที่ของอวัยวะนั้นๆ การวินิจฉัยต้องอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา การตรวจทางจุลชีววิทยาและวิธีการอื่นใช้เป็นมาตรการเสริม ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการถ่ายภาพรังสีทรวงอกเพื่อค้นหาวัณโรคปอดที่พบร่วมได้บ่อย

• การเพาะเชื้อวัณโรคและการทดสอบความไวของเชื้อต่อยา ต้องทำทุกรายในผู้ป่วยที่กลับมารักษาซ้ำ (retreatment) และในรายที่สงสัยว่าจะเกิดโรคจากเชื้อวัณโรคดื้อยา ผู้ป่วยที่สงสัยวัณโรคปอดแต่เสมหะไม่พบเชื้อและวัณโรคนอกปอดควรส่งเพาะเชื้อวัณโรคจากเสมหะหรือชิ้นเนื้อด้วยเพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัยภายหลัง

• ผู้ป่วยที่สงสัยเป็นวัณโรคทุกรายควรสอบถามปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อเอชไอวีและแนะนำให้ตรวจเลือดถ้ามีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว

การทดสอบ Tuberculin

• ผลบวกของปฏิกิริยา tuberculin บ่งถึงการติดเชื้อวัณโรค (infection) ซึ่งไม่จำเป็นต้องเท่ากับการเกิดโรค (disease) เสมอไป

• ขนาดของปฏิกิริยาที่มากขึ้นบอกเพียงว่าการติดเชื้อที่มีอยู่นั้นน่าจะเป็นเชื้อวัณโรคมากที่สุด ในผู้ป่วยที่กำลังเป็นวัณโรคจะมีปฏิกิริยา ≥ 15 มม. แต่ไม่สามารถแยกได้ระหว่างกลุ่มที่ยังไม่ได้รับการรักษา กำลังรักษา หรือรักษาหายแล้ว ขณะเดียวกันอาจพบปฏิกิริยา ≥ 15 มม. ได้ในผู้ป่วยอื่นที่ไม่ใช่วัณโรคได้สูงถึงร้อยละ 30

• การแปลผลปฏิกิริยาเป็นบวกยังไม่สามารถบอกการเกิดวัณโรค (disease) ได้แน่นอน ส่วนการแปลผลเป็นลบคือ < 10 มม. พบได้น้อยกว่าร้อยละ 10 ของผู้ใหญ่ที่กำลังเป็นวัณโรค โดยพบในรายที่มีอาการรุนแรงหรือสภาพร่างกายไม่แข็งแรง ดังนั้นจึงไม่มีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยโรคเหมือนในเด็ก แต่จะมีประโยชน์ในการค้นหาผู้สัมผัสโรค และการเฝ้าระวังโรคในบุคลากรทางการแพทย์

• การทดสอบ tuberculin ในผู้ใหญ่ถ้าครั้งแรกให้ผลลบ ต้องทำซ้ำอีกครั้งใน 1-2 สัปดาห์ ถ้ากลับเป็นบวกคือ ≥ 10 มม. และต้องเพิ่มขึ้นมากกว่าเดิม 6 มม. จึงจะถือว่าสำคัญ

การรักษา

• การรักษาวัณโรคปอดและวัณโรคนอกปอดไม่แตกต่างกัน โดยต้องให้ยาหลายชนิดร่วมกันเป็นเวลานานอย่างน้อย 6 เดือนเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการดื้อยา การรักษาจำเป็นต้องให้ครบตามกำหนดเนื่องจากหากหยุดยาก่อนแม้โรคจะหายได้แต่ก็มีอัตราการกลับเป็นใหม่สูง

• ระบบยามาตรฐาน (standard regimen) ในปัจจุบันใช้เวลารักษา 6 เดือน คือ 2 HRZE(S) / 4 HR โดยตัวเลขข้างหน้าคือ จำนวนเดือน ส่วนตัวย่อและขนาดยาเป็นดังนี้

H = Isoniazid 300 มก./วัน

R = Rifampicin 10 มก./กก./วัน

Z = Pyrazinamide 25 มก./กก./วัน

E = Ethambutol 15 มก./กก./วัน

S = Streptomycin 15 มก./กก./วัน

• แนะนำให้ผู้ป่วยกินยาต้านวัณโรคทุกชนิดรวมกันวันละครั้งซึ่งส่วนใหญ่คือ ก่อนนอน ไม่ควรแบ่งมื้อยาตามช่วงของวันเพราะอาจจะทำให้ผลการรักษาไม่ดี

• การใช้ยาต้านวัณโรคที่มียาหลายชนิดผสมกันอยู่ในสัดส่วนที่แน่นอน (fixed dose combination) ช่วยลดความคลาดเคลื่อนของการได้รับยาและลดโอกาสเชื้อดื้อยาภายหลังการรักษา

• สตรีวัยเจริญพันธุ์ที่เป็นวัณโรค ให้ถามประวัติการคุมกำเนิดและแนะนำให้ใช้วิธีการที่ไม่ใช้ฮอร์โมน ทั้งนี้เนื่องจากยา rifampicin จะไปลดระยะครึ่งชีวิตของฮอร์โมนที่ใช้คุมกำเนิดทำให้ประสิทธิภาพของยาลดลง ในกรณีตั้งครรภ์ให้วิตามินบี 6 เสริมในขนาด 100 มก./วัน สำหรับ

รายที่รักษาด้วย isoniazid เสมอ

● ผู้ป่วยไตวาย ยา isoniazid และ rifampicin ไม่ต้องปรับขนาดของยา ส่วน pyrazinamide ลดขนาดลงเมื่อการทำงานของไตเสียไปมาก สำหรับ streptomycin และ ethambutol ต้องลดขนาดลงตาม creatinine clearance ในรายที่ทำ hemodialysis สม่ำเสมอให้ยา pyrazinamide และ ethambutol ในขนาดปกติแต่ให้สัปดาห์ละ 3 ครั้ง โดยให้หลังทำ hemodialysis

● ผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยอาจจะมีความผิดปกติของภาพถ่ายรังสีทรวงอกต่างไปจากผู้ป่วยวัณโรคทั่วไป และมีการติดเชื้อมัยโคแบคทีเรียอื่นที่ไม่ใช่วัณโรคซึ่งจะมีลักษณะทางคลินิกใกล้เคียงกับวัณโรค ต้องอาศัยการเพาะเชื้อและการทดสอบทางห้องปฏิบัติการช่วยในการวินิจฉัย การให้ยาต้านวัณโรคร่วมกับยาต้านไวรัสต้องระวังปฏิกิริยาระหว่างกลุ่มยา โดยให้ยึดหลักความเร่งด่วนการให้ยาต้านไวรัสตามความรุนแรงของการติดเชื้อเอชไอวี

● ก่อนการรักษาควรตรวจหน้าที่การทำงานของตับในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง ถ้ามีความผิดปกติรุนแรงให้เลี่ยงยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐานไปเป็น aminoglycoside, ethambutol, และ quinolone ชั่วคราวก่อนจนกว่าตับทำงานดีขึ้น ถ้าไม่มีความผิดปกติภายหลังการรักษาไปแล้ว พิจารณาตรวจหน้าที่การทำงานของตับซ้ำเมื่อมีอาการสงสัยตับอักเสบ คือ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย

● ผู้ป่วยชนิดย้อมเสมหะพบเชื้อให้ตรวจย้อมเสมหะซ้ำหลังรักษาครบ 2 เดือนก่อนลดยาเป็น 2 ขนาน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะตรวจไม่พบเชื้อ แต่ในรายที่ยังพบเชื้ออยู่ให้ตรวจย้อมเสมหะซ้ำอีกครั้งเมื่อรักษาครบ 3 เดือน ถ้ายังพบเชื้ออยู่อาจมีเชื้อดื้อยาและการรักษาไม่ได้ผลดีให้ส่งเสมหะเพาะเชื้อและทดสอบความไวเชื้อ หลังจากนั้นทุกรายเมื่อรักษาครบ 5 เดือนแล้ว ให้ตรวจเสมหะซ้ำอีกครั้งเพื่อประเมินผลการรักษา ถ้าเสมหะยังคงย้อมพบเชื้ออยู่โดยที่ผู้ป่วยกินยาสม่ำเสมอแต่อาการต่างๆ และภาพถ่ายรังสีทรวงอกไม่ดีขึ้น ให้ถือเป็นการรักษาล้มเหลว

● ผู้ป่วยที่ย้อมเสมหะไม่พบเชื้อ ให้ตรวจย้อมเสมหะและถ่ายภาพรังสีทรวงอกซ้ำหลังการรักษาครบ 2 เดือน ถ้าภาพรังสีทรวงอกและ/หรืออาการของผู้ป่วยไม่ดีขึ้น และเสมหะกลับย้อมพบเชื้อ ให้ประเมินโดยละเอียดว่าเป็นการรักษาล้มเหลวหรือไม่

● ผู้ป่วยที่ขาดยาไม่เกิน 2 สัปดาห์ในช่วง 2 เดือนแรกของการรักษา และไม่เกิน 4 สัปดาห์ในช่วง 4 เดือนหลังของการรักษา ให้นับการรักษาต่อเนื่องได้เลย

● ผู้ป่วยที่มีความพร้อม พิจารณาส่งต่อไปรักษาที่หน่วยบริการอื่นใกล้ที่พักหรือภูมิลำเนา โดยเฉพาะที่ที่มีการดำเนินการ directly observed therapy (DOT) ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยมีโอกาสรักษาครบได้สูง

● เมื่อสิ้นสุดการรักษาให้ถ่ายภาพรังสีทรวงอกซ้ำทุกรายเพื่อเป็นพื้นฐานไว้เปรียบเทียบภายหลัง

การป้องกันการแพร่กระจายโรค

● โดยทั่วไปภายหลังการรักษาด้วยสูตรยามาตรฐานแล้ว 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยสามารถมีกิจกรรมร่วมกับผู้อื่นได้ สำหรับผู้ป่วยที่จะต้องเข้ารับการผ่าตัดถ้าฉุกเฉินให้ทำได้ทันที โดยวิสัญญีแพทย์จะต้องหาวิธีป้องกันการแพร่กระจายเชื้อเข้าสู่สภาพแวดล้อมและอุปกรณ์ในบริเวณที่เกี่ยวข้อง ถ้าเป็นการผ่าตัดที่รอได้ควรรอให้ผู้ป่วยรักษาไปจนตรวจย้อมไม่พบเชื้อวัณโรคในเสมหะแล้ว ในกรณีที่คาบเกี่ยวให้ถือระยะเวลาอย่างน้อยหลังรักษา 2 สัปดาห์ไปแล้ว

● ในระหว่างรักษาต้องแนะนำให้ผู้ป่วยใช้ผ้าหรือกระดาษชำระปิดปากและจมูกระหว่างการไอหรือจามเสมหะที่ออกมาให้บ้วนใส่ภาชนะที่มีฝาปิดมิดชิดและทำลายอย่างถูกสุขลักษณะ ระหว่างการรักษา 2 สัปดาห์แรกให้หลีกเลี่ยงการอยู่ใกล้ชิดผู้อื่น การเข้าไปในที่ชุมชนและการเดินทางโดยพาหนะสำหรับขนส่งมวลชนที่ใช้เวลาเดินทางนานหลายชั่วโมง

● ค้นหาผู้สัมผัสโรคในสมาชิกครอบครัวหรือผู้ร่วมอาศัยที่ใกล้ชิด (close contact) ของผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะพบเชื้อและ/หรือมีโพรงแผล โดยเฉพาะเด็กและผู้ติดเชื้อเอชไอวี ด้วยการตรวจร่างกาย ถ่ายภาพรังสีทรวงอก ถ้าพบว่าเป็นวัณโรคก็ให้การรักษา แต่ถ้าไม่พบเป็นวัณโรคให้พิจารณาจาก

■ เด็กอายุต่ำกว่า 5 ปีทุกราย ให้ isoniazid ป้องกันในขนาด 5 มก./กก./วัน และถ้าไม่พบแผลเป็นบีซีจีก็ให้วัคซีนบีซีจีด้วย

■ อายุ 5-15 ปี ให้ทำการทดสอบ tuberculin พิจารณาให้ isoniazid รักษา (treatment of latent tuberculous infection) เมื่อ tuberculin $\geq$ 15 มม. ถ้ามีแผลเป็นบีซีจี หรือ $\geq$ 5 มม. ถ้าไม่มีแผลเป็นบีซีจี สำหรับผู้สัมผัสโรคที่มีการติดเชื้อเอชไอวีอยู่ด้วย (ทั้งเด็กและผู้ใหญ่) ถ้ามีปฏิกิริยา tuberculin $\geq$ 5 มม. ให้ยารักษาเช่นกัน (ผู้ใหญ่ให้ isoniazid 300 มก./วัน) ระยะเวลาที่ให้ยาในทุกกรณี

คือ 6-9 เดือน

ภาวะแทรกซ้อนจากยาต้านวัณโรคที่พบบ่อย

ภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค

- การวินิจฉัย

1. ผลการตรวจหน้าที่การทำงานของตับมีค่าเอนไซม์ตับเกิน 5 เท่าของปกติ

2. ผลการตรวจหน้าที่การทำงานของตับมีค่าเอนไซม์ตับเกิน 3 เท่าของปกติร่วมกับมีอาการ คือ คลื่นไส้อาเจียน อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร

3. ไม่พบสาเหตุของตับอักเสบอื่น คือ ไวรัสตับอักเสบ หรือ ยาและสารอื่นๆ

- หลังให้การวินิจฉัยแล้วต้องรีบหยุดยาต้านวัณโรคทั้งหมดทันที ในระหว่างที่หยุดยาถ้าอาการทั่วไปของผู้ป่วยค่อนข้างดีหรือเป็นวัณโรคที่ไม่รุนแรงหรือไม่อยู่ในระยะแพร่เชื้อง่าย ยังไม่ต้องให้ยาวัณโรคอื่นระหว่างที่รอให้ตับอักเสบดีขึ้น แต่ถ้าเป็นในทางตรงกันข้ามพิจารณาให้ยา aminoglycoside ร่วมกับ ethambutol ไปก่อนได้ ในรายโรครุนแรงมากหรือแพร่เชื้อง่ายให้เพิ่มยาในกลุ่ม quinolone ร่วมไปด้วย

- เมื่ออาการต่างๆดีขึ้น และค่าเอนไซม์ตับลงมาต่ำกว่า 2 เท่าของปกติ และบิลิรูบินต่ำกว่า 1.5 มก./ดล. ให้ทดลองให้ยาใหม่ทีละชนิด (drug challenging) ตามลำดับคือ เริ่มจาก isoniazid 100 มก. ในวันแรก และเพิ่มขึ้นเป็น 200 และ 300 มก. ในวันต่อๆ มา ติดตามอาการรวมทั้งตรวจเลือดดูหน้าที่การทำงานของตับ หลังจากนั้นรออีก 3 วันถ้าไม่มีอาการผิดปกติและผลการตรวจหน้าที่การทำงานของตับไม่เปลี่ยนแปลง จึงเริ่มให้ rifampicin จาก 150 มก. ในวันแรก แล้วค่อยๆ เพิ่มทุกวันในขนาดเท่าตัว และติดตามอาการรวมทั้งตรวจเลือดเช่นเดิม หลังจากนั้นให้ pyrazinamide เริ่มจาก 500 มก. ในวันแรกแล้วค่อยๆ เพิ่มทุกวันในขนาดเท่าตัวเช่นเดิม เมื่อได้ยาครบทั้งสามชนิดแล้วจึงนับเวลาเริ่มต้นของการให้ยาใหม่ไปพร้อมกับการเริ่มให้ ethambutol ถ้าไม่สามารถให้ยาหนึ่งหรือสองชนิดที่กล่าวมาได้ให้พิจารณาสูตรยาอื่นๆ ตามที่มีการแนะนำไว้ เช่น 2 SHRE / 6 HR, 2 HRE / 7 HR, หรือ 2 HZE / 10 HE เป็นต้น

- ในกรณีที่สงสัยภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคแต่ยังไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย อาจให้ยาต่อไปก่อนโดยให้ผู้ป่วยสังเกตอาการใกล้ชิด และส่งตรวจเลือดซ้ำทุกๆ 3-5 วันจนอาการต่างๆ หายไปหรือผลเลือดกลับเป็นปกติ แต่ถ้าอาการกลับแย่ลงหรือผลเลือดขึ้นสูงเกินค่าที่กล่าวมาแล้วให้หยุดยาทั้งหมดทันที ในรายที่มีแต่บิลิรูบินขึ้นสูงโดยเอนไซม์ตับปกติหรือผิดปกติเล็กน้อยให้ลองหยุดเฉพาะ rifampicin ตัวเดียวดูก่อนได้

ภาวะผื่นผิวหนังจากยาต้านวัณโรค

- หลังการรักษาถ้าผู้ป่วยมีผื่นคันเล็กน้อย ให้ทานยาต้านวัณโรคต่อไปร่วมกับยาบรรเทาอาการ แต่ถ้ากลับเป็นมากขึ้นให้หยุดยาทุกตัวและอาจพิจารณาให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วย หลังจากอาการดีขึ้นจึงทดลองให้ยาเช่นเดียวกับการเกิดตับอักเสบ แต่ถ้าเป็นผื่นผิวหนังชนิดที่รุนแรง ให้หยุดยาทุกตัวจนความผิดปกติหายไป หลังจากนั้นทดลองให้ยาเท่าที่จำเป็นทีละขนานในขนาดต่ำมากๆ (drug desensitization)

การดูแลรักษาผู้ป่วยสงสัยวัณโรคกลับเป็นซ้ำ (Retreatment)

- ผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษามาในอดีตและกลับมีอาการขึ้นมาใหม่ ต้องตรวจเสมหะหรือสิ่งส่งตรวจต่างๆ ซ้ำจนกว่าจะย้อมพบเชื้อ และขอภาพถ่ายรังสีทรวงอกของการรักษาในอดีตมาเปรียบเทียบเพื่อประเมินรอยโรค ในระหว่างการรอผลให้ยาต้านจุลชีพรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนในหลอดลมและปอดไปก่อน หลีกเลี่ยงการให้ยาในกลุ่ม quinolone ที่มีผลต้านเชื้อวัณโรคด้วย เพราะอาจทำให้ตรวจพบเชื้อในสิ่งส่งตรวจได้ยากและอาจมีผลต่อการดื้อยาได้

- เมื่อพบเป็นวัณโรคซ้ำแน่นอนแล้วจึงพิจารณาผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือ

1. เคยรักษาหายแล้วกลับเป็นใหม่ (relapse)

2. เคยรักษาแล้วไม่ครบและขาดการรักษาเกิน 2 เดือน (default)

3. เคยรักษาแล้วล้มเหลว (treatment failure) ได้แก่

  - ก่อนรักษาเสมหะพบเชื้อ หลังรักษา 5 เดือนอาการและภาพถ่ายรังสีทรวงอกไม่ดีขึ้นร่วมกับตรวจเสมหะยังคงพบเชื้ออยู่ หรือ
  - ก่อนรักษาเสมหะไม่พบเชื้อ หลังรักษามาแล้ว 2 เดือนเสมหะกลับตรวจพบเชื้อ

- การรักษา

อาการและภาพรังสีทรวงอก เข้าได้กับวัณโรค

เคยรักษาวัณโรคในอดีต

+ ส่งเสมหะเพาะเชื้อและทดสอบความไวเชื้อ แล้วให้สูตรยารักษาซ้ำหรือสูตรเชื้อดื้อยาหลายชนิด

−

ย้อมเสมหะพบเชื้อ

+ หลังรักษาวัณโรค 2 เดือน เสมหะยังพบเชื้อ

+ ลดยาเป็น 2 ชนิด ตรวจซ้ำอีก 1 เดือน ถ้ายังพบเชื้อให้ส่งเพาะเชื้อและทดสอบความไวเชื้อต่อยา

− ลดยาเป็น 2 ชนิด

−

อาการและภาพรังสีทรวงอกดีขึ้นหลังรักษา 2 เดือน

+ ลดยาเป็น 2 ชนิด

ตรวจเสมหะพบเชื้อเมื่อรักษาครบ 5 เดือน

+ หยุดยาเดิม ส่งเสมหะเพาะเชื้อและทดสอบความไวเชื้อต่อยา ให้การรักษาสูตรเชื้อดื้อยาหลายชนิด

− หยุดยาเมื่อครบ 6 เดือน ถ่ายภาพรังสีทรวงอกซ้ำ

−

เสมหะเพาะขึ้นเชื้อวัณโรค

+ ลดยาเป็น 2 ชนิด

−

หยุดยาและหาการวินิจฉัยอื่น

ภาพที่ 17.1 แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคปอด

■ ผู้ป่วย relapse และ default เชื้ออาจยังไวต่อยาทุกชนิดหรือดื้อบางชนิด ให้ใช้สูตรยารักษาซ้ำ (2SHRZE / 1HRZE / 5HRE) แล้วปรับเปลี่ยนเมื่อได้ผลทดสอบความไวเชื้อแล้ว

■ ผู้ป่วย treatment failure เชื้อมักดื้อยาหลายชนิด ให้ใช้สูตรยาสำหรับเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายชนิด (multidrug-resistant TB, MDR-TB) ซึ่งประกอบด้วย aminoglycoside, quinolone, ethionamide/ PAS, cycloserine, และ pyrazinamide แล้วปรับเปลี่ยนเมื่อได้ผลทดสอบความไวเชื้อแล้ว

ข้อบ่งชี้ในการส่งปรึกษาแพทย์เฉพาะทาง

● หลังรักษาแล้วล้มเหลว จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยสูตรยาเชื้อดื้อยาหลายชนิด

● มีอาการแพ้ยารุนแรง

● สงสัยเป็นวัณโรคแต่ไม่มีผลทางห้องปฏิบัติการยืนยันและไม่ตอบสนองต่อยาต้านวัณโรค

● มีโรคร่วมและต้องได้รับยาอื่นหลายชนิดที่อาจมี drug interaction

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคปอด

แสดงดัง**ภาพที่ 17.1**

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. สมาคมปราบวัณโรคฯ, กรมควบคุมโรคติดต่อ, และสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาวัณโรคในประเทศไทย (ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 2). กรุงเทพฯ 2543.
2. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-62.
3. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines, 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420.

18 Asthma

เบญจมาศ ช่วยชู

นิยาม

โรคหืด (asthma) เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังของหลอดลมมีผลทำให้หลอดลมของผู้ป่วยตอบสนองต่อสารกระตุ้นมากกว่าคนปกติ (bronchial hyperresponsiveness, BHR) ผู้ป่วยจะหายใจมีเสียงวี้ซ เหนื่อย แน่นหน้าอก หรือมีอาการไอ เป็นๆ หายๆ ซึ่งอาการเหล่านี้อาจหายเองได้หรือหลังได้รับการรักษา

การวินิจฉัย

1. วินิจฉัยจากประวัติและอาการทางคลินิกเป็นสำคัญ และ
2. ยืนยันการวินิจฉัยโดยการตรวจสมรรถภาพปอด

ลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วยมีอาการ ไอ แน่นหน้าอก หอบเหนื่อย หรือหายใจมีเสียงวี้ซ มักเป็นตอนกลางคืนหรือเช้ามืด อาการมักถูกกระตุ้นด้วยสารก่อภูมิแพ้ ฝุ่น ควัน การติดเชื้อโดยเฉพาะเชื้อไวรัส ความเครียด หรือหลังออกกำลังกาย ผู้ป่วยอาจมีอาการภูมิแพ้ที่ระบบอื่น เช่น allergic rhinitis, allergic dermatitis หรือ มีประวัติในครอบครัวเช่น พ่อ แม่ พี่น้องเป็นโรคหืดหรือภูมิแพ้

การตรวจร่างกาย อาจไม่พบความผิดปกติเพราะขณะมาตรวจอาการอาจหายไป ในรายที่ยังมีอาการบางรายอาจตรวจพบมี หายใจเร็ว ฟังได้ generalized wheeze อย่างไรก็ตามต้องวินิจฉัยแยกโรคอื่นที่มีอาการคล้ายกันได้แก่ upper airway obstruction, vocal cord dysfunction, bronchiectasis, COPD, acute pulmonary edema ฯลฯ โดยเฉพาะการแยกโรคระหว่าง asthma กับ COPD (ตารางที่ 18.1)

การตรวจสมรรถภาพปอดเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคหืด

กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการเข้าได้กับโรคหืดควรตรวจยืนยันโดยการตรวจสมรรถภาพปอดโดยเลือกทำสไปโรเมตรีย์ถ้าสามารถทำได้ (แต่ถ้าไม่มีอาจดู reversibility จาก PEF) ถ้าผลปกติควรทำการตรวจ bronchoprovocative test หรือ PEF variability

1. การตรวจสไปโรเมตรีย์

พบ reversible airflow obstruction โดยมีค่า FEV_1 เพิ่มขึ้น ≥ 12% และ ≥ 200 มล. หลังได้ยาขยายหลอดลม (FEV_1/FVC ก่อนให้ยาขยายหลอดลมอาจมีค่า FEV_1/FVC < 0.75 หรือไม่ก็ได้) อย่างไรก็ตามโรคหืดอาจมีผลสไปโรเมตรีย์ปกติได้

2. การวัด peak expiratory flow (PEF)

การวินิจฉัยโรคหืดด้วย PEF

1. PEF หลังได้ยาขยายหลอดลมเพิ่มขึ้น 60 ลิตร/นาที หรือ ≥ 20% (ใช้กรณีไม่สามารถตรวจสไปโรเมตรีย์ได้) หรือ
2. PEF variability > 20%

การตรวจความผันผวนของ PEF (PEF variability) ใช้กรณีที่การตรวจสไปโตเมตรีย์ปกติ โดยให้ผู้ป่วยบันทึกค่า PEF แต่ละช่วงเวลาของวัน เช่น เช้า เย็น เป็นระยะเวลา 1 - 2 สัปดาห์แล้วนำค่า PEF สูงสุดและ PEF ต่ำสุดมาคำนวณโดยใช้สูตร

$$\text{PEF variability} = \frac{(\text{PEF สูงสุด} - \text{PEF ต่ำสุด}) \times 100}{1/2\,(\text{PEF สูงสุด} + \text{PEF ต่ำสุด})}$$

ข้อควรระวังของการตรวจ PEF คือ ผู้ป่วยต้องทำได้ถูกวิธีเนื่องจากเป็น effort dependence

3. Bronchoprovocative test

ได้แก่ methacholine challenge test โดยดูค่า PC20 (ค่าของ FEV_1 ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 20 จากเดิม) ถ้าอาการทางคลินิกเข้าได้กับโรคหืดและมี BHR ให้ผลบวกก็สามารถให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืด แต่ถ้า BHR ให้ผลลบควรคิดถึงโรคอื่นที่ทำให้เกิดอาการคล้ายกัน อย่างไรก็ตามพึงระลึกไว้เสมอว่า BHR ให้ผลบวกไม่เฉพาะในโรคหืด แต่อาจให้ผลบวกในโรคติดเชื้อทางเดินหายใจโดยเฉพาะจากไวรัส (ซึ่งอาจมีผลได้ 3-6 สัปดาห์) การได้สารกระตุ้นการแพ้จากสิ่งแวดล้อม (รวมทั้ง

ตารางที่ 18.1 ข้อแตกต่างระหว่างโรคหืด (asthma) และ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)

ลักษณะทางคลินิก	โรคหืด **(Asthma)**	โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง **(COPD)**
อายุที่เริ่มเป็น	ส่วนใหญ่เป็นในวัยเด็ก แต่เกิดได้ทุกอายุ	ส่วนใหญ่อายุมากกว่า 40 ปี
ประวัติการสูบบุหรี่	อาจไม่สูบบุหรี่ เลิกสูบบุหรี่ หรือยังสูบบุหรี่ก็ได้	ส่วนใหญ่สูบบุหรี่ หรือเลิกสูบบุหรี่ (สูบอย่างน้อย 10 ซอง-ปี)
Atopy	พบได้บ่อย	ไม่ค่อยพบ
ประวัติครอบครัว	มักมีประวัติ atopy หรือ asthma	ไม่มี
อาการไอ	ไอมากตอนกลางคืน ช่วงเช้ามืดหรือหลังออกกำลัง	มักมีเสมหะร่วมด้วย อาจไอเฉพาะช่วงเช้า
อาการเหนื่อย	• อาการเหนื่อยหายไปได้ มีช่วงปลอดอาการเหนื่อย • พบอาการตื่นกลางดึกเพราะแน่นหน้าอกหรือเหนื่อยได้บ่อย	• เมื่อเริ่มมีอาการเหนื่อยแล้วอาการเหนื่อยจะยังคงมีอยู่ระดับหนึ่งไม่หายไปและค่อยๆ เพิ่มขึ้น • มักไม่พบอาการตื่นกลางดึกเพราะแน่นหน้าอกหรือเหนื่อย
แบบแผนของอาการ	พบความแปรปรวนของอาการระหว่างวันหรือในแต่ละวันได้บ่อย	มักไม่พบความแปรปรวนของอาการระหว่างวันหรือในแต่ละวัน
สมรรถภาพปอด	ปกติได้ โรคในระดับรุนแรงอาจพบ airflow obstruction ได้	ต้องมี airflow obstruction (ถือเป็น hallmark ของ COPD)
Reversibility of airflow obstruction	Characteristic ของ asthma	Not fully reversible
Peak flow variability	> 20% (characteristic ของ asthma)	< 20%
Diffusing capacity (DLCO)	ปกติ	ลดลงใน emphysema
ตำแหน่งของโรค	Airway	Airway และ parenchyma
เซลล์อักเสบ	Eosinophil, CD4	Neutrophil, CD8
Gene-environment interaction	Allergen	Particle หรือ gas
การตอบสนองต่อคอร์ติโคสเตีย-รอยด์ชนิดสูด	Steroid sensitive	Steroid resistance
การดำเนินของโรค	เรื้อรังแต่ไม่ progressive	Progressive airflow obstruction

มลภาวะทางอากาศ), COPD, ภาวะหัวใจวาย, cystic fibrosis, bronchiectasis และ allergic rhinitis เป็นต้น

การรักษา

ประกอบด้วยการหลีกเลี่ยงสิ่งที่มากระตุ้น ให้ความรู้เรื่องโรคหืด และการให้ยา โดยต้องประเมินผู้ป่วยทั้งก่อนให้การรักษาและติดตามผลเพื่อประเมินผลการควบคุมโรค

การประเมินระดับความรุนแรงของโรค

ใช้กับผู้ป่วยที่ยังไม่เคยรักษาโรคหืดมาก่อน อาศัยอาการทางคลินิกและการตรวจสมรรถภาพปอด แบ่งระดับความรุนแรงเป็น intermittent หรือ persistent asthma

Intermittent asthma จะมีอาการช่วงกลางวันน้อยกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์ ช่วงกลางคืนไม่เกิน 2 ครั้งต่อเดือน มีอาการกำเริบได้ช่วงสั้นๆ การตรวจสมรรถภาพปอดและ PEF variability อยู่ในเกณฑ์ปกติ (FEV_1 หรือ PEF $\geq$ 80% predicted, PEF variability < 20%)

Persistent asthma ผู้ป่วยจะมีอาการมากกว่าข้างต้น หรือการตรวจสมรรถภาพปอดพบหลอดลมอุดกั้น (FEV_1 หรือ PEF < 80% predicted) หรือมี PEF variability > 20% ซึ่งควรให้ยาคอร์ติโคสตีรอยด์ชนิดสูดทุกรายที่เป็น persistent asthma

การประเมินผลการควบคุมโรค

ใช้ดูการตอบสนองต่อการรักษา เพื่อนำมาใช้ใน

การปรับเปลี่ยนการรักษา โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น controlled, partly controlled และ uncontrolled (**ตารางที่ 18.2**) โดยจะทำการซักถามอาการของผู้ป่วยภายใน 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา

Controlled asthma จะต้องไม่มีอาการของโรคหืดทั้งกลางวันและกลางคืน ไม่มีอาการกำเริบ (exacerbation) ไม่จำเป็นต้องใช้ยาขยายหลอดลม (reliever) ไม่จำกัดการออกแรงของผู้ป่วย และสมรรถภาพปอดอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ถ้ามีอาการช่วงกลางวันและจำเป็นต้องใช้ยาขยายหลอดลมจะต้องไม่เกิน 2 ครั้งต่อสัปดาห์)

Partly controlled asthma มีข้อใดข้อหนึ่งในตาราง

Uncontrolled asthma ถ้ามีตั้งแต่ 3 ข้อขึ้นไป หรือมี exacerbation 1 ครั้งในสัปดาห์ใดก็ได้

ยาที่ใช้รักษา

จำแนกเป็น 2 กลุ่ม คือ ยาที่ใช้ควบคุมโรค (controller) และยาที่ใช้บรรเทาอาการ (reliever)

ยาที่ใช้ควบคุมโรค (Controller)

ยากลุ่มนี้จะมีฤทธิ์ต้านการอักเสบของหลอดลม เมื่อใช้ติดต่อกันเป็นเวลานานทำให้ควบคุมอาการโรคหืดได้คือ

1. ยาคอร์ติโคสตีรอยด์ชนิดสูด (inhaled corticosteroids, ICS, ตารางที่ 18.3) เป็นยาต้านการอักเสบในผู้ป่วยโรคหืดที่ดีที่สุดในปัจจุบัน ยาช่วยลด BHR, ควบคุมการอักเสบของ airway, ลดอาการ เพิ่มคุณภาพชีวิต ทำให้สมรรถภาพปอดดีขึ้น ลดการกำเริบ และลดอัตราตายจากโรคหืด แต่ยาไม่ได้ทำให้โรคหืดหายขาด เมื่อหยุดยาสามารถมีอาการกลับขึ้นมาได้อีก

ผลข้างเคียงของยาที่ต้องระวังคือ เชื้อราในปาก เสียงแหบ บางรายอาจมีอาการไอจากการระคายเคืองของยา ควรแนะนำให้ผู้ป่วยบ้วนปากกลั้วคอและบ้วนทิ้ง (ห้ามกลืน) หลังสูดยา การใช้ spacer ร่วมกับ MDI จะช่วยลดผลข้างเคียงข้างทั้งเฉพาะที่และ systemic การใช้ยาสูดในขนาดของ budesonide ≤ 400 ไมโครกรัมหรือเทียบเท่าไม่ค่อยมีผลทาง systemic แต่ถ้าใช้ยาในขนาด

ตารางที่ 18.2 ระดับการควบคุมโรคหืด

ลักษณะทางคลินิก	Controlled (ต้องมีทุกข้อต่อไปนี้)	Partly controlled (ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้)	Uncontrolled
อาการช่วงกลางวัน	ไม่มี (≤ 2 ครั้งต่อสัปดาห์)	> 2 ครั้งต่อสัปดาห์	มีอาการในหมวด partly controlled อย่างน้อย 3 ข้อ
มีข้อจำกัดของการออกกำลังกาย	ไม่มี	มี	
อาการช่วงกลางคืนจนรบกวนการนอนหลับ	ไม่มี	มี	
ต้องใช้ยา reliever / rescue treatment	ไม่มี (< 2 ครั้งต่อสัปดาห์)	> 2 ครั้งต่อสัปดาห์	
ผลตรวจสมรรถภาพ (PEF หรือ FEV_1)	ปกติ	< 80% predicted หรือ personal best (if known)	
Exacerbation*	ไม่มี	อย่างน้อย 1 ครั้งต่อปี	1 ครั้งในช่วงสัปดาห์ใดก็ได้

*อาการหอบหืดรุนแรงจนต้องได้รับการรักษาแบบฉุกเฉิน

ตารางที่ 18.3 เปรียบเทียบขนาดของยาคอร์ติโคสตีรอยด์ชนิดสูดแต่ละชนิด (หน่วยเป็นไมโครกรัม)

ยา	ขนาดต่ำ (ต่อวัน)	ขนาดปานกลาง	ขนาดสูง
Beclomethasone dipropionate	200-500	500-1,000	1,000-2,000
Budesonide	200-400	400-800	800-1,600
Fluticasone propionate	100-250	250-500	500-1,000
Ciclesonide	80-160	160-320	320-1,280
Mometasone furoate	200-400	400-800	800-1,200

สูงและนานอาจทำให้เกิดได้ได้แก่ เกิดจ้ำเลือดตามตัวง่าย กดการทำงานของต่อมหมวกไต ความหนาแน่นของมวลกระดูกลดลง ต้อกระจกหรือต้อหิน ดังนั้นถ้าใช้ยาคอร์ติโคสตีรอยด์ชนิดสูดในขนาดปานกลางแล้วยังควบคุมโรคหืดไม่ได้อาจพิจารณาให้ยา controller กลุ่มอื่นร่วมด้วยเพื่อหลีกเลี่ยงยาคอร์ติโคสตีรอยด์ในขนาดสูง

2. β_2-agonist ชนิดสูดออกฤทธิ์ยาว (inhaled long acting β_2-agonist, LABA) มีฤทธิ์ขยายหลอดลม และสามารถลดการอักเสบได้ ยาจะอยู่ในรูปยาผสม LABA/ICS ได้แก่ formoterol / budesonide (FBD) หรือ salmeterol / fluticasone (SFC) ซึ่งยาออกฤทธิ์นานประมาณ 12 ชม. ทำให้สะดวกในการบริหารยาและควบคุมโรคหืดได้ผลดี ยา LABA และ ICS มีการเสริมฤทธิ์ซึ่งกันและกัน สำหรับ FBD นอกจากใช้เป็น controller ยังสามารถใช้เป็น reliever ได้เพราะ formoterol ออกฤทธิ์เร็วคล้ายยา β_2-agonist ชนิดสูดออกฤทธิ์สั้น (เช่น salbutamol, terbutaline) โดยออกฤทธิ์ใน 3 - 5 นาทีหลังสูดยา พบว่าการใช้ยาแบบนี้ทำให้การใช้ ICS น้อยลงกว่าการรักษาแบบเดิม สำหรับ SFC ไม่สามารถใช้เป็น reliever ได้เนื่องจาก salmeterol ออกฤทธิ์ช้ากว่าโดยใช้เวลาประมาณ 15 นาที ข้อเสียของยาผสมกลุ่มนี้คือยังมีราคาค่อนข้างแพง

3. Leukotriene modifier ยับยั้งการทำงานของ leukotriene และออกฤทธิ์ขยายหลอดลม ประสิทธิภาพด้อยกว่า ICS ขนาดต่ำในการควบคุมโรคหืด ใช้เป็นยาเสริม ICS ในรายที่ยังควบคุมโรคได้ไม่ดีเพื่อหลีกเลี่ยงการเพิ่มขนาดของ ICS แต่ผลไม่ดีเท่าการเสริม ICS ด้วย β_2-agonist ชนิดสูดออกฤทธิ์ยาว ข้อบ่งใช้พิเศษคือ ใช้ได้ผลดีในราย aspirin-sensitive asthma หรือผู้ป่วยโรคหืดที่มี allergic rhinitis ร่วมด้วย ยานี้ยังคงมีราคาแพง แต่ข้อดีคือใช้สะดวกเพราะอยู่ในรูปยาเม็ดรับประทาน

4. Theophylline ยาในขนาดต่ำ 200 มก./วัน (ระดับยาในเลือด < 10 ไมโครกรัม/มล.) จะมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ยานี้ใช้ในรูปของ sustained-release theophylline สามารถใช้เสริม ICS แต่ผลไม่ดีเท่าเสริม ICS ด้วย β_2-agonist ชนิดสูดออกฤทธิ์ยาว

5. Anti-IgE ใช้ในกรณีที่ได้ยาทุกอย่างแล้วยังควบคุมโรคหืดได้ไม่ดี และผู้ป่วยมีระดับ IgE ในเลือดสูงร่วมด้วย

ยาที่ใช้บรรเทาอาการ (Reliever)

ยากลุ่มนี้ช่วยให้หลอดลมที่หดเกร็งคลายตัวได้เร็วจึงช่วยบรรเทาอาการ ยากลุ่มนี้ใช้เมื่อมีอาการ

1. β_2-agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้น (short acting β_2-agonist) ได้แก่ salbutamol, terbutaline, fenoterol ใช้เวลามีอาการยาออกฤทธิ์ได้นานประมาณ 4 - 6 ชม. ให้ใช้ในรูปยาสูดเพื่อลดผลข้างเคียงของยาคือ มือสั่น ใจสั่น หัวใจเต้นเร็ว หรือ hypokalemia ยาในรูป metered-dose inhaler (MDI) ให้ใช้ขนาด 200-500 ไมโครกรัม และ nebulizer 2.5-5 มก.

2. Anticholinergic ได้แก่ ipratropium bromide มีฤทธิ์ขยายหลอดลมน้อยกว่า β_2-agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้น มักใช้ในรูปผสมกับ β_2-agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้น เพื่อลดอาการข้างเคียงของยา β_2-agonist

หลักการรักษาโรคหืด

การรักษาโรคหืดไม่ว่าความรุนแรงระดับใดจะใช้ β_2-agonist ชนิดสูดออกฤทธิ์สั้นเวลามีอาการ ร่วมไปกับยากลุ่มอื่นตามความเหมาะสม คือ

1. Intermittent asthma

ให้ยา β_2-agonist ชนิดสูดออกฤทธิ์สั้น เฉพาะเวลามีอาการ

2. Persistent asthma

ให้ใช้ยา ICS ทุกราย โดยเริ่มในขนาดต่ำ ถ้ายังควบคุมอาการไม่ได้ให้เพิ่มขนาดของ ICS หรือใช้ ICS ขนาดเดิมแต่ใช้ controller ตัวอื่นร่วมด้วย เช่น LABA หรือ leukotriene modifier สำหรับ sustained-release theophylline ขนาดต่ำ สามารถใช้ร่วมได้แต่ได้ผลน้อยกว่า กรณียังควบคุมอาการไม่ได้แม้ใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน รวมทั้งได้ยา ICS ขนาดสูง อาจพิจารณาให้ยาคอร์ติโคสตีรอยด์กินขนาดต่ำที่สุดและต้องระวังผลข้างเคียงของยา หรือพิจารณาให้ anti-IgE ในรายที่มี IgE สูง

เมื่อโรคหืดควบคุมได้อย่างน้อย 3 เดือนจึงพิจารณาลดยาลงโดย

1. กรณีใช้ยา ICS ในขนาดสูงหรือปานกลางอย่างเดียว ควรลดขนาดของยา ICS ลงร้อยละ 50 ทุก 3 เดือนจนกระทั่งอยู่ในขนาดต่ำวันละครั้ง

2. กรณีใช้ ICS/LABA ให้ลดขนาดของยา ICS ลงร้อยละ 50 ทุก 3 เดือนจนได้ขนาดต่ำจึงค่อยหยุดยา LABA และคงขนาดของ ICS ขนาดต่ำวันละครั้ง (หรืออีกวิธีคือพยายามลดยาผสม ICS/LABA เหลือวันละครั้ง) สำหรับการหยุดยา LABA ก่อนโดยคงขนาดของ ICS ไว้เท่าเดิมอาจเสี่ยงต่อการเกิดอาการกำเริบได้

3. กรณีใช้ ICS ร่วมกับ controller ตัวอื่นเช่น leukotriene modifier หรือ sustained release theophylline ให้ลดขนาดของ ICS ลงร้อยละ 50 ทุก 3 เดือนเช่นกัน จนได้ขนาดต่ำสุดจึงหยุดยา controller อื่น

เมื่อใช้ยา ICS ขนาดต่ำสุดแล้วควบคุมโรคหืดได้และไม่มีอาการอย่างน้อย 1 ปี อาจพิจารณาหยุดยา ซึ่งในผู้ป่วยบางรายอาจมี remission ของโรคได้ แต่ไม่หายขาด

3. ผู้ป่วยโรคหืดกำเริบเฉียบพลัน (exacerbations of asthma, asthma attacks, or acute asthma)

ประเมินระดับความรุนแรงของโรคโดยดูจากการพูดสุดประโยค การหายใจ การใช้กล้ามเนื้อช่วยหายใจ, ชีพจร, oxygen saturation, PEF การรักษาประกอบด้วย

1. ออกซิเจน ให้ได้ oxygen saturation ≥ 90%

2. ยาขยายหลอดลม ให้ β_2-agonist ชนิดสูดออกฤทธิ์สั้นทาง nebulizer (เช่น salbutamol 2.5-5 มก.) หรือ MDI with spacer โดยให้ได้ทุก 15-30 นาทีในชั่วโมงแรก ถ้าดีแล้วให้ห่างออกจนให้ได้ทุก 4-6 ชม. ในรายที่มีอาการมากอาจให้ β_2-agonist ชนิดสูดออกฤทธิ์สั้นร่วมกับ anticholinergic ชนิดสูดออกฤทธิ์สั้นได้เลยซึ่งยาผสมจะมีฤทธิ์ขยายหลอดลมได้ผลดีกว่ายาเดี่ยวและลดอัตราการรับไว้รักษาในโรงพยาบาล เมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้นควรประเมินทุก 1-2 ชม.ถ้าอาการคงที่อย่างน้อย 1 ชม.และ PEF > 70% หรือ > 200 ลิตร/นาที พิจารณาให้กลับบ้านได้

3. ยา systemic corticosteroid ให้ทุกรายที่มีโรคหืดกำเริบโดยให้ทันทียาจะช่วยให้อาการกำเริบหายเร็วขึ้นอย่างไรก็ตามยาจะออกฤทธิ์ได้เต็มที่ใช้เวลาประมาณ 4 ชม. ยาอาจให้ในรูปยาฉีดหรือยากิน เช่น prednisolone 30-60 มก./วัน หรือ dexamethasone 4-10 มก. ทุก 6 ชม.เมื่ออาการดีขึ้นเปลี่ยนเป็น prednisolone ให้นาน 7-10 วัน

4. ยาต้านจุลชีพให้ในรายที่สงสัยมีการติดเชื้อแบคทีเรียในทางเดินหายใจ

5. หลีกเลี่ยงการใช้ยา antihistamine และยานอนหลับ

4. การรักษาโรคหืดในสตรีตั้งครรภ์

หญิงตั้งครรภ์ 1 ใน 3 อาการของโรคหืดจะแย่ลง 1 ใน 3 อาการดีขึ้น และ 1 ใน 3 อาการคงเดิม การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้เหมือนกับผู้ป่วยทั่วไป โดยพยายามควบคุมอาการให้ดี เพราะถ้าควบคุมอาการได้ไม่ดีทารกมีโอกาสเสียชีวิต คลอดก่อนกำหนด น้ำหนักตัวแรกคลอดน้อย

5. โรคหืดจากการประกอบอาชีพ (occupational asthma)

การวินิจฉัยโรคหืดจากการประกอบอาชีพ ประกอบด้วยผู้ป่วยต้องทำงานที่มีสารกระตุ้นให้เกิดโรคหืดได้ โดยก่อนทำงานนี้ไม่เป็นโรคหืดมาก่อน แต่เกิดขึ้นหลังเข้าทำงานแล้ว หรือว่าโรคหืดที่เป็นอยู่มีอาการรุนแรงขึ้น การที่ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นเวลาเลิกงานแต่กลับเป็นมากขึ้นเวลากลับมาทำงานจะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย การวินิจฉัยอาจให้ผู้ป่วยวัด PEF วันละ 4 ครั้งทั้งในเวลาทำงานและนอกเวลาทำงาน ควรวินิจฉัยให้ได้โดยเร็ว เพราะถ้าปล่อยให้เป็นอยู่นานแม้จะออกจากงานแล้วก็ยังมีอาการได้ และการรักษาที่ดีที่สุดคือหลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้น เช่น เปลี่ยนงาน ไม่ใช้สารที่กระตุ้นให้เกิดโรคหืด การรักษาด้วยยาเหมือนโรคหืดทั่วไป

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Global Initiative for Asthma. Asthma management and prevention program. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2009) assessed at www. ginasthma.com.
2. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืดในประเทศไทย สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ แนวปฏิบัติบริการสาธารณสุข การดูแลผู้ป่วยโรคหืด, พ.ศ. 2551.
3. Barnes P, ed. Asthma and COPD, basic mechanisms and clinical management.

19 COPD

เบญจมาศ ช่วยชู

บทนำ

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (**C**hronic **O**bstructive **P**ulmonary **D**isease, COPD) เป็นโรคที่สามารถป้องกันและรักษาได้ที่พบบ่อย ลักษณะสำคัญของโรคคือมีการอุดกั้นของหลอดลมอยู่ตลอดเวลาและมักเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการอักเสบเรื้อรังที่เพิ่มขึ้นมากกว่าปกติในหลอดลมและเนื้อปอดจากการกระตุ้นของอนุภาคหรือก๊าซที่เป็นอันตราย นอกจากนี้พบว่าภาวะกำเริบของโรคหรือโรคร่วมมีผลต่อความรุนแรงของโรค

ในทางเวชปฏิบัติ COPD มักหมายรวมถึงโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (chronic bronchitis) และ โรคถุงลมโป่งพอง (emphysema) โดยมักพบทั้งสองโรคร่วมกัน

Chronic bronchitis เป็นนิยามจากอาการทางคลินิก หมายถึงผู้ป่วยมีอาการไอเรื้อรังชนิดมีเสมหะปีละอย่างน้อย 3 เดือน เป็นเวลาติดต่อกันอย่างน้อย 2 ปี และไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่น

Emphysema เป็นนิยามทางพยาธิสภาพ หมายถึงปอดส่วนที่อยู่ปลายต่อ terminal bronchiole (ตั้งแต่ respiratory bronchiole ถึงถุงลม) ถูกทำลาย และมีการขยายใหญ่อย่างถาวร

พึงระลึกไว้เสมอว่าความผิดปกติภายในปอดของผู้ป่วย COPD เกิดขึ้นทุกส่วน ทั้งหลอดลมขนาดใหญ่ หลอดลมขนาดเล็ก เนื้อปอด และหลอดเลือดในปอด และการอักเสบไม่ได้เกิดขึ้นเฉพาะในปอดแต่เกิดขึ้นทั่วร่างกายจึงส่งผลให้มีความผิดปกติของอวัยวะอื่นร่วมด้วย ได้แก่ ระบบหัวใจและหลอดเลือด กระดูกพรุน เลือดจาง ซูบผอม กลุ่มอาการเมตาบอลิก และโรควิตกกังวลหรือซึมเศร้า เป็นต้น

ปัจจัยเสี่ยง

1. ปัจจัยภายในตัวผู้ป่วย ได้แก่ พันธุกรรม เช่น alpha1-antitrypsin deficiency

2. ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม ได้แก่

2.1 ควันบุหรี่ เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุด พบได้ร้อยละ 80-90 ของผู้ป่วย COPD ซึ่งรวมถึงควันบุหรี่ที่ได้รับจากผู้อื่น (environmental tobacco smoke, ETS) การสูบบุหรี่ 10 ซอง-ปีขึ้นไปมีความเสี่ยงต่อ COPD โดยเฉพาะอย่างยิ่ง 20 ซอง-ปีขึ้นไป

2.2 มลภาวะภายในอาคาร ได้แก่ การเผาไหม้เชื้อเพลิง biomass fuel (ซากพืช มูลสัตว์) เพื่อการประกอบอาหารหรือให้ความร้อน เป็นปัจจัยเสี่ยงในผู้หญิงในประเทศกำลังพัฒนา

2.3 มลภาวะภายนอกอาคาร ได้แก่ ฝุ่น ควัน สารเคมีจากการประกอบอาชีพ หรือสิ่งแวดล้อม

การวินิจฉัย

1. ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ สูบบุหรี่ สัมผัสมลภาวะภายในและภายนอกอาคาร

2. มีอาการ เหนื่อย ไอเรื้อรัง หรือ มีเสมหะเรื้อรัง ซึ่งอาการเหนื่อยมักเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ แต่บางรายอาจไม่มีอาการโดยเฉพาะในระยะแรกของโรค

3. สมรรถภาพปอด spirometry มีค่าของ FEV_1/FVC < 0.7 หลังได้รับยาขยายหลอดลม ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัย COPD

อาการและอาการแสดง

อาจไม่มีอาการ ตรวจร่างกายปกติ รวมทั้งภาพรังสีทรวงอกปกติได้ แต่ได้รับการวินิจฉัยจากเกณฑ์ข้างต้น

อาการที่มาพบแพทย์ได้แก่ เหนื่อย หรือไอ ไออาจมีเสมหะหรือไม่ก็ได้ ถ้ามีเสมหะปริมาณจะไม่มากและอาจมีเฉพาะช่วงเช้า เหนื่อยจะเป็นแบบ progressive dyspnea และอาจมีภาวะกำเริบเฉียบพลัน (exacerbation) เป็นครั้งคราว

ตรวจร่างกายอาจพบ การใช้ accessory respiratory muscle, chest wall diameter เพิ่มขึ้น (ค่าปกติของ AP diameter / lateral diameter = 1:2 - 5:7), เคาะโปร่ง อาจฟังได้ decreased breath sound, rhonchi หรือ wheezing บางรายอาจตรวจพบลักษณะของ right heart failure, loud P_2

หากตรวจพบ clubbing of fingers ในผู้ป่วย COPD ควรมองหาเหตุอื่นโดยเฉพาะมะเร็งปอด เนื่องจาก COPD

ไม่ทำให้เกิด clubbing of fingers

ภาพรังสีทรวงอกมีประโยชน์ในการวินิจฉัยแยกโรคอื่นที่มีอาการคล้ายกัน มากกว่าจะช่วยวินิจฉัย COPD ผู้ป่วย emphysema อาจพบลักษณะ hyperinflation ได้แก่ ตำแหน่งกระบังลมต่ำกว่า anterior 6^{th} rib และ posterior 10^{th} rib, flattened diaphragm, มีการเพิ่มขึ้นของ retrosternal air space, hyperlucency ของปอด, การมี rapid tapering of the vascular marking, vertical heart เป็นต้น (**ภาพที่** 19.1)

ระดับความรุนแรงของโรค

COPD เป็น systemic inflammatory disease ระดับความรุนแรงของโรคไม่ได้ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของภาวะหลอดลมอุดกั้น (FEV_1) เพียงอย่างเดียว จึงควรประเมินผู้ป่วยแบบองค์รวม ได้แก่ การใช้ BODE index (**B**ody mass index (BMI), degree of airflow **O**bstruction (FEV_1% predicted), **D**yspnea (MMRC dyspnea scale) และ **E**xercise capacity [6-minute walk distance]) มาใช้ในการพยากรณ์อัตราตายของผู้ป่วย พบว่าแม่นยำกว่าการใช้ FEV_1 เพียงอย่างเดียว

ในอดีตการประเมินระดับความรุนแรงของโรคใช้ระดับความรุนแรงของภาวะหลอดลมอุดกั้น (post bronchodilator FEV_1% predicted) เพียงอย่างเดียว แต่ผู้ป่วยบางรายที่มีค่า FEV_1 ต่ำมากอาจมีอาการน้อย ในทางตรงข้ามบางรายมีค่าของ FEV_1 ต่ำเพียงเล็กน้อยแต่มีอาการมาก แสดงว่ามีปัจจัยอื่นเข้ามาเกี่ยวข้อง เนื่องจากโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเกิดจากการอักเสบที่เกิดขึ้นทั้งในปอดและนอกปอด Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guideline ได้เปลี่ยนการแบ่งระดับความรุนแรงของโรคใหม่ โดยใช้ระดับความรุนแรงของอาการ และระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะกำเริบของโรค โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่ม A, B, C และ D (**ภาพที่** 19.2) เพื่อให้บรรลุเป้าหมายในการดูแลรักษาผู้ป่วย

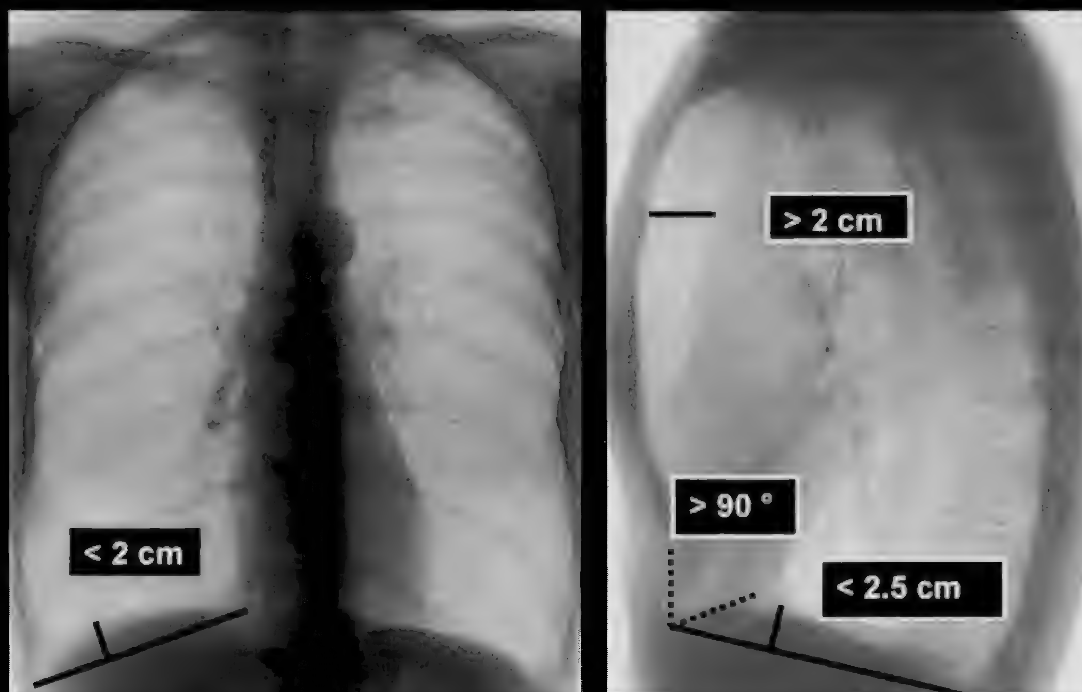
เป้าหมายในการดูแลรักษา

1. **ลดอาการในปัจจุบัน** โดยเฉพาะอาการเหนื่อย ทำให้ออกแรงได้มากขึ้น และคุณภาพชีวิตดีขึ้น
2. **ลดความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นในอนาคต** ได้แก่ ป้องกันหรือชะลอการดำเนินโรค ป้องกันและรักษาการกำเริบของโรคและลดอัตราตาย ซึ่งการรักษาทั้งด้านการใช้ยาและไม่ใช้ยาในปัจจุบันมีหลักฐานว่าช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดการกำเริบครั้งต่อไปได้

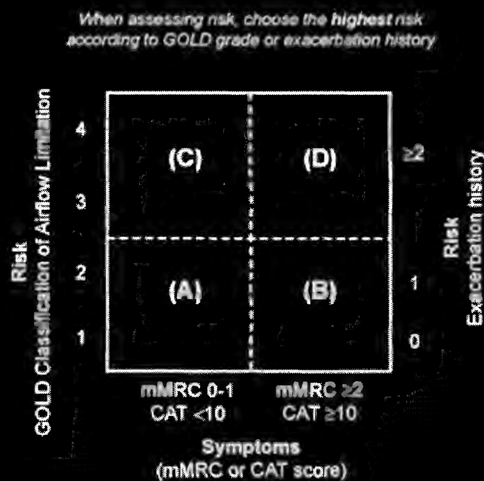
ดังนั้นการแบ่งระดับความรุนแรงเป็นกลุ่ม A, B, C และ D จะพิจารณาใน 2 ด้านคือ

1. **อาการในปัจจุบัน** ประเมินจาก
   - คะแนน COPD assessment test (CAT) โดย

Chest



ภาพที่ 19.1 ภาพรังสีทรวงอกของผู้ป่วย COPD



กลุ่ม A อาการน้อย ความเสี่ยงในการเกิดอาการกำเริบน้อย
กลุ่ม B อาการมาก ความเสี่ยงในการเกิดอาการกำเริบน้อย
กลุ่ม C อาการน้อย ความเสี่ยงในการเกิดอาการกำเริบมาก
กลุ่ม D อาการมาก ความเสี่ยงในการเกิดอาการกำเริบมาก

*Risk exacerbation history ของ GOLD 2014 เพิ่มประวัติการรับไว้รักษาในโรงพยาบาล ≥ 1 ครั้งต่อปีอยู่ในกลุ่มมีความเสี่ยงสูงในการเกิดอาการกำเริบมาก

ภาพที่ 19.2 การแบ่งระดับความรุนแรงของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

แบ่งเป็น CAT < 10 กับ > 10

- คะแนน mMRC โดยแบ่งเป็น mMRC 0 - 1 กับ > 2

2. ความเสี่ยงในอนาคตที่จะเกิดภาวะกำเริบของโรค ประเมินจาก

- ระดับความรุนแรงของภาวะหลอดลมอุดกั้นตามเกณฑ์ของ GOLD โดยดูจากค่า FEV1 % ของค่ามาตรฐานหลังได้รับยาขยายหลอดลม แบ่งเป็น GOLD 1-2 กับ GOLD 3-4
  - GOLD 1 FEV_1 ≥ 80% ของค่ามาตรฐาน
  - GOLD 2 FEV_1 50-79% ของค่ามาตรฐาน
  - GOLD 3 FEV_1 30-49% ของค่ามาตรฐาน
  - GOLD 4 FEV_1 < 30% ของค่ามาตรฐาน
- ความถี่ของการกำเริบ โดยแบ่งเป็น 0 - 1 กับ ≥ 2 ครั้งต่อปี หรืออย่างน้อย 1 ครั้งที่ต้องนอนรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากการกำเริบของโรค
- ความเสี่ยงในอนาคตที่จะเกิดกำเริบให้เลือกค่าที่มีความเสี่ยงสูงที่สุด เช่นถ้า GOLD 2 แต่มีการกำเริบบ่อยกว่า 2 ครั้งต่อปีก็จะจัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูงซึ่งอาจจะเป็น C หรือ D ขึ้นกับระดับความรุนแรงของอาการเป็นต้น

การรักษา

ปัจจุบันยังไม่มียาใดที่เปลี่ยนธรรมชาติของโรคหรือชะลอการลดของ FEV_1 ในระยะยาวได้ ยกเว้นการเลิกสูบบุหรี่ ซึ่งต้องทำควบคู่กันไปกับการรักษาอื่น เมื่อผู้ป่วยมาตรวจ ควรประเมินว่าเป็น stable COPD หรือมีการกำเริบ (exacerbation) เพื่อให้การดูแลรักษาที่เหมาะสม และต้องรักษาโรคร่วมของผู้ป่วยควบคู่ไปด้วยเสมอ สิ่งที่สำคัญคือการรักษาควรปรับให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

การรักษา COPD ระยะสงบ (Stable COPD)

มีวัตถุประสงค์เพื่อลดอาการของผู้ป่วยทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น ลดความถี่และความรุนแรงของการกำเริบและออกกำลังได้มากขึ้น โดยมีผลข้างเคียงจากยาน้อยที่สุด

การเลือกใช้ยาอาจเริ่มด้วยยาชนิดเดียวหรือหลายอย่างร่วมกัน ขึ้นกับความรุนแรงของโรคโดยประเมินจากอาการ ระดับการลดลงของ FEV_1 และการตอบสนองในผู้ป่วยแต่ละราย ความถี่และความรุนแรงของอาการกำเริบ ภาวะแทรกซ้อน ภาวะการหายใจล้มเหลว โรคร่วม สภาวะสุขภาพโดยรวมของผู้ป่วย รวมทั้งค่าใช้จ่ายในการรักษาระยะยาว **ตารางที่ 19.1** เป็นแนวทางการรักษาผู้ป่วย COPD ซึ่งดัดแปลงมาจากแนวปฏิบัติบริการสาธารณสุขโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง พ.ศ. 2553

1. ยาขยายหลอดลม

ช่วยให้อาการผู้ป่วยดีขึ้น แม้ FEV_1 ไม่ได้เพิ่มขึ้น ส่วนหนึ่งเป็นจากหลอดลมที่ขยายตัวแม้ไม่มากแต่ช่วยให้อากาศที่ค้างอยู่ในปอดออกมามากขึ้น (ลด dynamic hyperinflation ทั้งในขณะพักและออกกำลัง) ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น

ยาขยายหลอดลมมี 3 กลุ่ม ได้แก่ β_2-agonist,

ตารางที่ 19.1 แผนการรักษาผู้ป่วย COPD ตามระดับความรุนแรงของโรค

อาการทางคลินิก / สมรรถภาพปอด	การรักษา
ระดับที่ 1 : Mild	
อาการทางคลินิก • ไม่มีอาการหอบเหนื่อยขณะพัก • ไม่มี exacerbation **สมรรถภาพปอด** • $FEV_1 \geq 80\%$ ของค่ามาตรฐาน	**การรักษา** • แนะนำและช่วยให้ผู้ป่วยเลิกสูบบุหรี่ • ยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น 1-2 ชนิด ตามอาการ • ให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ปีละ 1 ครั้ง
ระดับที่ 2 : Moderate	
อาการทางคลินิก • มีอาการหอบเหนื่อยเล็กน้อย • มี exacerbation ไม่รุนแรง **สมรรถภาพปอด** • FEV_1 50-79% ของค่ามาตรฐาน	**การรักษา** เหมือนระดับ 1 ร่วมกับ • ยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น 1-2 ชนิด ตามเวลา + sustained-release theophylline • เริ่ม rehabilitation เมื่อยังมีการจำกัดของกิจกรรมประจำวันหลังการให้ยา ถ้ายังควบคุมอาการไม่ได้ หรือมีการกำเริบของโรคหลังให้การรักษาแล้ว 2-3 เดือน ให้พิจารณารักษาตามระดับ 3
ระดับที่ 3 : Severe	
อาการทางคลินิก • มีอาการหอบเหนื่อยจนรบกวนกิจวัตรประจำวัน • มี exacerbation รุนแรงมาก **สมรรถภาพปอด** • FEV_1 30-49% ของค่ามาตรฐาน	**การรักษา** เหมือนระดับ 2 และ • เปลี่ยนเป็นยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว 1-2 ชนิด ตามเวลา และ/หรือ • กรณีที่มี severe exacerbation > 1 ครั้ง ในระยะ 12 เดือน ให้เพิ่ม ICS หรือ เปลี่ยนเป็น combination LABA / ICS • ถ้ายังควบคุมอาการได้ไม่ดี อาจพิจารณาใช้ยาหลายกลุ่มร่วมกัน • พิจารณาให้การบำบัดด้วยออกซิเจนระยะยาวเมื่อมีข้อบ่งชี้
ระดับที่ 4 : Very severe	
อาการทางคลินิก • มีอาการหอบเหนื่อยตลอดเวลา • มี exacerbation รุนแรงมากและบ่อย **สมรรถภาพปอด** • FEV_1 < 30% ของค่ามาตรฐาน • FEV_1 < 50% ของค่ามาตรฐาน ร่วมกับมีภาวะหายใจล้มเหลวเรื้อรัง (PaO_2 < 60 มม. ปรอท โดยอาจมี $PaCO_2$ > 50 มม. ปรอทร่วมด้วย)	**การรักษา** • เช่นเดียวกับระดับที่ 3 • พิจารณาให้การวางแผนชีวิตระยะสุดท้าย (end of life plan)

Chest

anticholinergi และ methylxantine (**ตารางที่ 19.2**) หลักการให้ยาขยายหลอดลมโดยทั่วไป

1. ในรายที่มีอาการเหนื่อยเพียงเล็กน้อยและนาน ๆครั้ง ควรเริ่มด้วยยาขยายหลอดลมออกฤทธิ์สั้นชนิดสูดเฉพาะเวลามีอาการ โดยให้ยา β_2-agonist ร่วมกับ anticholinergic ซึ่งการใช้ยาสองชนิดที่ออกฤทธิ์ต่างกันจะช่วยเสริมฤทธิ์กันทำให้ได้ผลดีมากกว่าการใช้ยาเดี่ยวและลดผลข้างเคียงของยาแต่ละตัวได้

2. หากยังมีอาการเหนื่อยจนรบกวนกิจวัตรประจำวัน แล้วประเมินแล้วว่าเกิดจาก COPD ไม่ใช่โรคร่วม อาจเพิ่มยาเช่น ให้สูดยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นตามเวลาวันละ 4 ครั้ง ถ้าผู้ป่วยยังมีอาการเหนื่อยอาจใช้ยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาวขึ้น โดยอาจใช้ sustained-release theophylline ชนิดรับประทาน แม้ว่าขนาดยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดลม (ระดับยาในเลือด 10 - 20 มก./ลิตร) มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงสูงกว่าและฤทธิ์ขยายหลอดลมด้อยกว่ายาขยายหลอดลมกลุ่มอื่น แต่ยามีราคาไม่แพง นอกจากนี้ theophylline ขนาดต่ำ (ระดับยาในเลือด

ตารางที่ 19.2 ตัวอย่างยาที่ใช้ในการรักษา COPD

กลุ่มยา	ชื่อสามัญ	ขนาดยา	วิธีบริหาร	บริหารยาทุก (ชม.)
1. ยาขยายหลอดลม				
1.1 β_2 - agonist				
• ออกฤทธิ์สั้น	Salbutamol	100, 200 มคก./วัน	สูด	4 - 6
	Salbutamol	2 มก.	รับประทาน	4 - 6
	Terbutaline	2.5 มก.	รับประทาน	4 - 6
• ออกฤทธิ์ยาว	Bambuterol	10 มก.	รับประทาน	24
	Procaterol	25, 50 มคก./วัน	รับประทาน	12
1.2 ยาผสม anticholinergic / β_2-agonist	Ipratropium bromide / Fenoterol hydrobromide	0.02 มก./ 0.05 มก. (MDI)	สูด	6 - 8
1.3 anticholinergic ออกฤทธิ์ยาว	Tiotropium	18 มคก./วัน	สูด	24
1.4 xanthine derivative	Sustained-release theophylline	200 - 400 มก./วัน	รับประทาน	12 - 24
2. ยาคอร์ติโคสตีรอยด์				
	Beclomethasone	1,000 - 2,000 มคก./วัน	สูด	12
	Budesonide	800 - 1,600 มคก./วัน	สูด	12
	Fluticasone	500 - 1,000 มคก./วัน	สูด	12
3. ยาผสม β_2-agonist ชนิดออกฤทธิ์ยาวกับคอร์ติโคสตีรอยด์				
	Formoterol / Budesonide	9/320 - 18/640 มคก./วัน	สูด	12
	Salmeterol / Fluticasone	100/500-100/1,000 มคก./วัน	สูด	12

5 มก./ลิตร) เช่น sustained-release theophylline 100 มก. วันละ 2 ครั้ง มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ช่วยลดการกำเริบได้ และช่วยทำให้การทำงานของ histone deacetylase 2 (HDAC2) ดีขึ้นซึ่ง HDAC2 ในผู้ป่วย COPD จะทำงานลดลงทำให้คอร์ติโคสตีรอยด์ออกฤทธิ์ได้ไม่ดี (steroid resistance) ยา sustained-release theophylline สามารถหักแบ่งครึ่งได้แต่ห้ามบดหรือเคี้ยว

3. ในกรณีที่ยังคุมอาการไม่ได้ ต้องใช้ยาขยายหลอดลมมากขึ้นแต่มีปัญหาค่าใช้จ่าย อาจใช้ยาขยายหลอดลม β_2-agonist ชนิดรับประทาน หลังจากนี้ถ้าผู้ป่วยยังคงมีอาการอยู่อาจเพิ่มยาขยายหลอดลม anticholinergic หรือ β_2-agonist ออกฤทธิ์ยาวชนิดสูด ซึ่งยากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพดีและสะดวกในการใช้มากกว่ายาที่ออกฤทธิ์สั้นแต่ยังมีราคาค่อนข้างแพง สำหรับยา β_2-agonist ออกฤทธิ์ยาวชนิดสูดในประเทศไทยไม่มียาเดี่ยวแต่อยู่ในรูปยาผสมกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

4. การบริหารยา ควรใช้วิธีสูดโดยเลือก metered-dose inhaler (MDI) หรือ dry-powder inhaler (DPI) เป็นอันดับแรก แต่ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยารูปแบบสูดได้ถูกวิธีหลังจากสอนหลายครั้งแล้ว อาจอนุโลมให้ใช้ยารับประทานแทนได้ในผู้ป่วยสูงอายุอาจมีปัญหาในการใช้ MDI ให้ถูกวิธี ควรสอนและตรวจสอบทุกครั้งที่ผู้ป่วยมารับการรักษา บางรายอาจต้องใช้ spacer หรือเปลี่ยนเป็นยาสูดแบบ DPI ซึ่งใช้ง่ายกว่า แต่ต้องใช้แรงสูดมากซึ่งอาจมีปัญหาในผู้ป่วยสูงอายุที่สูดได้ไม่แรง ไม่แนะนำให้ใช้ nebulizer ใน stable COPD เนื่องจากมีราคาแพงและต้องการการดูแล อาจใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถสูด MDI หรือ DPI ได้

5. ติดตามการตอบสนองต่อการรักษา ปรับเปลี่ยนยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ผลข้างเคียงของยาขึ้นกับปริมาณยาที่ใช้ ควรระวังโรคร่วมของผู้ป่วยซึ่งอาจทำให้ผลข้างเคียงของยาเพิ่มขึ้น ผลข้างเคียงของยา β_2-agonist ที่พบได้บ่อยได้แก่ มือสั่น ใจสั่น ชีพจรเร็ว ยา

anticholinergic ทำให้ปากแห้ง อาจทำให้ถ่ายปัสสาวะลำบากมากขึ้นในผู้ป่วยชายที่มีต่อมลูกหมากโต ยา theophylline ระดับที่เป็นพิษทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดปกติ ชัก ปวดหัว นอนไม่หลับ คลื่นไส้อาเจียน ต้องระวังยาและโรคร่วมที่อาจทำให้ระดับของ theophylline ในเลือดสูงจนเกิดพิษได้

2. ยากลุ่มคอร์ติโคสตีรอยด์

ใช้ในรูปยาสูด (inhaled corticosteroid, ICS) ใช้กรณีที่โรคอยู่ในระดับรุนแรง ใช้ยาขยายหลอดลมเพียงอย่างเดียวแล้วยังมีอาการมากอยู่หรือมีการกำเริบบ่อยครั้ง (> 1 ครั้งต่อปี) โดยให้ร่วมกับยาขยายหลอดลม การให้ยาผสม ICS กับ long acting β_2-agonist (ICS/LABA) พบว่าได้ผลดีกว่าการใช้ในรูปยาเดี่ยว แต่ข้อเสียของยาที่มี ICS ผสมอยู่คืออาจทำให้เกิดปอดอักเสบเพิ่มขึ้น กรณีที่ให้ ICS ควรให้ sustained-release theophylline 100 มก. วันละ 2 ครั้งร่วมด้วยเพื่อเพิ่มการทำงานของ HDAC2 ทำให้ ICS ออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น

3. การรักษาอื่น ๆ

3.1 การฉีดวัคซีน

แนะนำให้ฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ปีละครั้ง ในประเทศไทยไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลระบาดช่วงฤดูฝนจึงแนะนำให้ฉีดช่วงเดือนมีนาคม-เมษายนจะได้ประโยชน์สูงสุด โดยจะได้ผลหลังฉีดวัคซีนแล้ว 2 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามสามารถฉีดได้ตลอดปี

3.2 การฟื้นฟูสมรรถปอด (pulmonary rehabilitation)

แนะนำให้ทำทุกรายที่เริ่มมีอาการ เนื่องจากทำให้สมรรถนะในการออกแรงและคุณภาพชีวิตเพิ่มขึ้น ช่วยลดจำนวนครั้งและวันนอนโรงพยาบาล ช่วยลดภาวะวิตกกังวลและซึมเศร้าลงได้

3.3 การให้ออกซิเจน

การใช้ออกซิเจนมี 3 รูปแบบ คือ ให้ในระยะยาวต่อเนื่อง (long-term continuous therapy), ให้ขณะออกกำลัง และให้เพื่อลดอาการเหนื่อยเฉียบพลัน

เป้าหมาย เพิ่ม PaO_2 ให้ได้อย่างน้อย 60 มม. ปรอท ขณะพัก และ/ หรือ SaO2 > 90%

Long-term oxygen therapy (LTOT) เป็นการให้ออกซิเจนอย่างน้อย 15 ชม. ต่อวัน พบว่าช่วยลดอัตราตาย เพิ่มความสามารถในการออกกำลัง การแลกเปลี่ยนก๊าซ และช่วยด้านจิตใจ รวมทั้งป้องกันไม่ให้ pulmonary hypertension เป็นมากขึ้น

ข้อบ่งชี้ของ LTOT (ต้องประเมินขณะเป็น stable COPD)

1. PaO_2 < 55 มม. ปรอท หรือ SaO_2 < 88% หรือ

2. PaO_2 56 - 59 มม. ปรอท หรือ SaO_2 89% ร่วมกับมีภาวะที่บ่งชี้ว่ามี chronic hypoxemia ได้แก่ pulmonary hypertension, บวมจากหัวใจวาย หรือมี polycythemia (ฮีมาโตคริต > 55%)

กรณีที่ผู้ป่วยเกิดการกำเริบและมีภาวะ hypoxemia ร่วมด้วยซึ่งก่อนหน้านั้นไม่มี hypoxemia หรือไม่ทราบ เมื่อจำหน่ายผู้ป่วยแพทย์ควรให้ออกซิเจนที่บ้านเป็นการชั่วคราว ประเมินซ้ำที่ 4 สัปดาห์ หากยังมีภาวะ hypoxemia ก็ให้ใช้ออกซิเจนต่อ และประเมินอีกครั้งที่ 3 เดือน หากยังมีภาวะ hypoxemia อยู่หลังจาก 3 เดือน จึงมีข้อบ่งชี้สำหรับ LTOT โดยอาศัยเกณฑ์ข้างต้น

3.4 การผ่าตัด

พิจารณาในผู้ป่วยระยะท้ายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาและการฟื้นฟูสมรรถภาพปอด ได้แก่ การผ่าตัดเพื่อลดปริมาตรปอด (lung volume reduction surgery) หรือปลูกถ่ายปอด (lung transplantation)

การรักษาผู้ป่วยที่มีการกำเริบเฉียบพลัน

การกำเริบเฉียบพลัน (acute exacerbation) คือ COPD ที่มีการเปลี่ยนแปลงอาการ เหนื่อยเพิ่มขึ้น ไอมีเสมหะเพิ่มขึ้น เสมหะอาจเปลี่ยนเป็นสีคล้ายหนอง อาการเป็นแบบเฉียบพลัน (เป็นวันถึงสัปดาห์ ส่วนใหญ่มีอาการประมาณ 1 - 3 วันก่อนมาพบแพทย์) และอาจทำให้ผู้ป่วยต้องใช้ยาเพิ่ม

กรณีที่ผู้ป่วยมีปอดอักเสบ แม้มีอาการดังกล่าวข้างต้นก็ควรให้การวินิจฉัยว่าเป็น COPD with pneumonia เนื่องจากมีระดับความรุนแรงมากกว่าและมีอัตราตายสูงกว่า

สาเหตุของการกำเริบที่พบบ่อยเกิดจากการติดเชื้อไวรัส แบคทีเรีย หรือมลภาวะในอากาศ แต่ประมาณ 1 ใน 3 ไม่สามารถหาสาเหตุได้

การประเมินระดับความรุนแรง

1. รุนแรงน้อย

ผู้ป่วยเหนื่อยเพิ่มขึ้นไม่มาก การรักษาอาจเพิ่มขนาดและความถี่ของขยายหลอดลมชนิดสูด ร่วมกับให้ pred-

nisolone 30 - 40 มก./วัน นาน 7 วัน และให้ยาต้านจุลชีพกรณีที่เสมหะเป็นสีคล้ายหนอง

2. รุนแรงมาก

- ผู้ป่วยที่มีหรือมีแนวโน้มที่จะเกิดระบบการหายใจล้มเหลวได้แก่
  - ซึมหรือสับสน
  - ใช้กล้ามเนื้อช่วยหายใจอย่างมาก มี paradoxical chest/abdominal motion
  - มีภาวะพร่องออกซิเจนโดยมี $SpO_2 < 90\%$ หรือ $PaO_2 < 60$ มม. ปรอท
  - มีภาวะคั่งของ CO_2 โดยมี $pH < 7.35$
- ข้อบ่งชี้ในการรับไว้รักษาในโรงพยาบาล คือ
  - มีอาการรุนแรงขึ้นมาก
  - เป็น COPD ระยะรุนแรง
  - มีอาการแสดงขึ้นมาใหม่ เช่น cyanosis, peripheral edema
  - ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้น
  - มีโรคร่วมที่อาจทำให้อาการรุนแรง เช่น โรคหัวใจ
  - มีหัวใจเต้นผิดจังหวะเกิดขึ้นใหม่
  - การวินิจฉัยยังไม่แน่นอน
  - อายุมาก หรือผู้ป่วยไม่สามารถได้รับการดูแลที่เหมาะสมที่บ้านได้

การรักษา

1. ยาขยายหลอดลม

ให้ยา β_2-agonist ชนิดสูด หรือ β_2-agonist ร่วมกับ anticholinergic ชนิดสูดออกฤทธิ์สั้น อาจให้ในรูป MDI ผ่านทาง spacer ครั้งละ 4 - 6 puff หรือทาง nebulizer และให้ซ้ำได้ทุก 15-20 นาทีจนกว่าอาการจะดีขึ้น หลังจากนั้นให้ยาทุก 4 - 6 ชม. ถ้ายังมีอาการอยู่ให้เสริมด้วย β_2-agonist ชนิดสูดออกฤทธิ์สั้นห่างกันทุก 1 - 2 ชม.

กรณีใช้ nebulizer เช่น jet nebulizer ควรให้มีปริมาตรรวมประมาณ 4 มล. ถ้าต้องผสมยาเองควรผสมในน้ำเกลือนอร์มัลเนื่องจากถ้าใช้สารละลาย hypertonic หรือ hypotonic (เช่น น้ำกลั่น) อาจกระตุ้นให้หลอดลมตีบเพิ่มขึ้น กรณีที่ใช้ออกซิเจนในการพ่นยาควรเปิดออกซิเจนให้มีอัตราการไหลประมาณ 6 ลิตรต่อนาที และหลังยาหมดต้องเปลี่ยนกลับมาเป็นออกซิเจนขนาดที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้เพื่อป้องกันการคั่งของคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดในผู้ป่วยที่มี chronic hypoxemia เนื่องจากออกซิเจนที่ให้ในขนาดสูงจะทำให้ 1) มีการลดลงของ hypoxic drive 2) ทำให้มี V/Q mismatch เพิ่มขึ้น (เพิ่ม dead space) และ 3) มี Haldane effect เกิดขึ้นได้

ยา β_2-agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้นเริ่มออกฤทธิ์หลังพ่นสูดภายใน 5 นาทีและมีฤทธิ์สูงสุดที่ 30 นาที สำหรับยา anticholinergic ชนิดสูดออกฤทธิ์สั้นออกฤทธิ์ช้ากว่า (10-15 นาทีหลังบริหารยา) และมีฤทธิ์สูงสุดที่ 30-60 นาที

2. ยาคอร์ติโคสตีรอยด์

ควรให้รูป systemic แม้ว่า COPD จะตอบสนองไม่ดีต่อคอร์ติโคสตีรอยด์ (corticosteroid resistance) แต่ในภาวะ exacerbation ยาจะช่วยลด systemic inflammation และลดการอักเสบของหลอดลมบางอย่างได้ เช่น ลดปริมาณของ eosinophil ในเสมหะ และลด CRP ในเลือด พบว่ายาช่วยให้ผู้ป่วย exacerbation มีอาการดีขึ้นเร็วโดยมีค่าของ FEV1, PaO_2 เพิ่มขึ้น ลดอาการเหนื่อย ลดอัตราการรักษาล้มเหลว ลดระยะเวลาในโรงพยาบาล และลดความถี่ของการเกิด exacerbation แต่ไม่ช่วยลดอัตราตาย

ยาให้ในรูป prednisolone 30 - 40 มก./วัน นาน 7 - 14 วัน ถ้ายังรับประทานไม่ได้อาจให้ในรูปฉีดในช่วงแรก เช่น dexamethasone 5 -10 มก. หรือ hydrocortisone 100 - 200 มก. เข้าหลอดเลือดดำทุก 6 ชม.

3. การให้ออกซิเจน

ควรให้ทุกรายที่มี $SpO_2 < 90\%$ เพื่อให้เซลล์ในร่างกายมีออกซิเจนเพียงพอและลดอาการเหนื่อย โดยให้ได้ SpO_2 90-94 % (ประมาณ 92%) โดยควรระวังไม่ให้ออกซิเจนมากเกินจนเกิดคาร์บอนไดออกไซด์คั่งในเลือด ภาวะเลือดเป็นกรด และผู้ป่วยซึมลง (CO_2 narcosis) ถ้าต้องการประเมิน pH, PCO_2 ควรเจาะ arterial blood gas โดยเจาะเลือดหลังปรับออกซิเจนแล้วประมาณ 30-60 นาที กรณีที่ต้องการติดตามภาวะออกซิเจนในเลือดเพียงอย่างเดียวอาจใช้ SpO_2 จาก pulse oximeter ก็เพียงพอ

4. ยาต้านจุลชีพ

ให้ในรายที่มีเสมหะคล้ายหนอง และในผู้ป่วยทุกรายที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลโดยเฉพาะในรายที่มีภาวะการหายใจล้มเหลวต้องใส่เครื่องช่วยหายใจ โดยให้ครอบคลุมเชื้อที่พบได้บ่อย ได้แก่ *Streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* และ *Klebsiella pneumoniae* สำหรับผู้ป่วยที่เคยนอนโรงพยาบาลมาก่อนอาจต้องระวังเชื้อก่อโรคในโรงพยาบาล เช่น *Pseudomonas aeruginosa* เป็นต้น

5. การใช้เครื่องช่วยหายใจ

5.1 **Non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV)**

ในกรณีมีเครื่องและบุคลากรมีความชำนาญ การใช้ NIPPV จะช่วยหลีกเลี่ยงและลดภาวะแทรกซ้อนการใช้ใส่ท่อช่วยหายใจลงได้

ข้อบ่งชี้

1) มีอาการเหนื่อยมากร่วมกับการใช้ accessory respiratory muscle และมี abdominal paradox

2) มีภาวะ acidosis pH 7.25-7.35 และ/หรือ $PaCO_2$ > 45 มม. ปรอท

3) อัตราการหายใจ > 25 ครั้ง/นาที

ข้อห้าม ได้แก่ ผู้ป่วยไม่ร่วมมือ มีเสมหะมาก หยุดหายใจ cardiovascular instability, life-threatening hypoxemia, และ severe acidosis (pH < 7.25) เป็นต้น ถ้ามีภาวะเหล่านี้ควรเปลี่ยนไปใช้ invasive mechanical ventilation

5.2 **Invasive mechanical ventilation**

กรณีที่มีการหายใจล้มเหลว และ 1) มีข้อห้ามในการใช้ NIPPV 2) ไม่สามารถใช้ NIPPV ได้ หรือ 3) ใช้ NIPPV แล้วล้มเหลว

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease updated 2014. Accessed at http://www.goldcopd.com
2. แนวปฏิบัติบริการสาธารณสุขโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง พ.ศ.2553 สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย สมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. Accessed at http://www.thaichest.org/atat3/pdf/guideline/CPG%20COPD.pdf
3. Wise RA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical course and management. In: Fishman's pulmonary diseases and disorders. 4th ed. McGraw Hill; 2008;729-46.

20 Sleep Apnea

นิธิพัฒน์ เจียรกุล

บทนำ

Sleep apnea เป็นภาวะความผิดปกติของการหายใจที่เกิดขึ้นในระหว่างการนอนหลับ มีอันตรายและศักยภาพที่จะทำให้เกิดความผิดปกติอื่นอันจะนำมาซึ่งการเสียชีวิตได้ มีการค้นพบและรายงานเป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2508 ความชุกของภาวะ sleep apnea ที่ทำให้มีอาการง่วงนอนตอนกลางวันมากในต่างประเทศพบถึงร้อยละ 4 ของเพศชายในวัยกลางคน และร้อยละ 2 ในเพศหญิง ในประเทศไทยยังไม่มีตัวเลขความชุกที่แน่นอน พบ sleep apnea ได้บ่อยในคนอ้วน เพศชาย ผู้สูงอายุ และมีแนวโน้มความชุกสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูง

นิยาม

- ลักษณะสำคัญของภาวะ sleep apnea คือ มีการหยุดหายใจช่วงสั้นๆ ที่เกิดขึ้นบ่อยในระหว่างการนอนหลับ สามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ

  1. **Central sleep apnea** พบได้น้อย เป็นผลจากการที่สมองไม่ส่งสัญญาณประสาทไปยังกล้ามเนื้อเพื่อให้เกิดการเริ่มหายใจ

  2. **Obstructive sleep apnea** เกิดจากการที่อากาศไม่สามารถผ่านเข้าออกจมูกและปากของผู้ป่วยได้ แม้ว่าจะมีการพยายามจะหายใจอยู่ตลอดเวลาก็ตาม ภาวะนี้พบได้บ่อยกว่า central sleep apnea มาก

- คำจำกัดความของ apnea ถือเอาการหยุดหายใจเป็นเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 10 วินาที
- คำจำกัดความของ hypopnea คือ มีการลดลงของ flow ของการหายใจเป็นเวลานานมากกว่าหรือเท่ากับ 10 วินาที โดย flow ลดลง $\geq$ ร้อยละ 30 ร่วมกับมี oxygen desaturation $\geq$ 3% หรือ มี arousal
- เมื่อนำค่ารวมของการเกิด apnea และ hypopnea ทั้งหมดรวมกัน แล้วหารด้วยจำนวนชั่วโมงที่นอนหลับ จะได้ค่า apnea-hyponea index (AHI) ซึ่งถือว่าเป็นดัชนีชี้วัดความรุนแรงของโรคตัวหนึ่งที่ใช้ในการตัดสินใจให้การรักษา
- ในที่นี้ต่อไปจะใช้คำ sleep apnea ในความหมายของ obstructive sleep apnea (OSA) สำหรับคำว่า obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) หมายถึง กลุ่มอาการความผิดปกติที่เกิดจาก OSA

พยาธิสรีรวิทยาและพยาธิสภาพ

- มีปัจจัยทางด้านกายภาพและทางด้านกลศาสตร์หลายประการของทางเดินอากาศส่วนบนที่ส่งผลให้เกิดการหยุดหายใจในระหว่างการนอนหลับ ในผู้ป่วยบางรายการหยุดหายใจเกิดขึ้นเมื่อกล้ามเนื้อบริเวณลำคอหย่อนตัวระหว่างช่วงการหลับจึงไปอุดทางเดินอากาศได้แก่ กล้ามเนื้อของเพดานอ่อน โคนลิ้น และลิ้นไก่ ซึ่งเมื่อไปอุดกั้นทางเดินอากาศแล้วจะทำให้การหายใจต้องใช้แรงเอาชนะมาก เกิดเสียงดัง และนำไปสู่การหยุดหายใจในที่สุด นอกจากนี้ในคนอ้วนจะมีปริมาณของเนื้อเยื่อในลำคอมากขึ้นทำให้ง่ายแก่การอุดกั้นทางเดินอากาศ
- ขณะที่หยุดหายใจจะมีระดับออกซิเจนในเลือดลดต่ำลงและระดับคาร์บอนไดออกไซด์สูงขึ้น ซึ่งจะไปกระตุ้นศูนย์การหายใจในสมองและทำให้เกิด arousal ขึ้น ในแต่ละครั้งของ arousal จะมีสัญญาณประสาทส่งจากสมองไปที่กล้ามเนื้อในทางเดินอากาศส่วนบนเพื่อให้มีการเปิดออกตามมาด้วยอาการหายใจเฮือกอย่างดังและแรง แม้ว่า arousal จะช่วยให้การหยุดหายใจกลับเป็นปกติแต่ก็เป็นผลเสียกับผู้ป่วยกล่าวคือ ทำให้เกิดการนอนหลับไม่สนิท
- ผลพวงจากมีการรบกวนการนอนหลับอย่างรุนแรงทำให้ผู้ป่วยรู้สึกง่วงนอนมากในตอนกลางวัน สูญเสียสมาธิการประกอบกิจวัตรมีประสิทธิภาพต่ำลง ในรายที่มีปัญหาง่วงนอนมากทำให้เกิดการหลับในช่วงเวลาที่ไม่ควรหลับ ส่งผลให้เกิดอุบัติเหตุทางรถยนต์หรืออุบัติเหตุในระหว่างการทำงานได้สูงขึ้น
- นอกจากนี้แล้ว sleep apnea ยังกระทบต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วย sleep apnea อาจพบภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วยได้ถึงร้อยละ 50 ค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตในตอนเช้าจะสูงขึ้นโดยสัมพันธ์กับความรุนแรงของ apnea ทั้งในคนอ้วนและคนรูปร่างปกติ นอกจากนี้ระหว่างการนอนหลับจะเกิดหัวใจเต้นผิด

จังหวะได้ง่ายโดยเฉพาะ bradyarrhythmia ในบางรายที่มีระดับออกซิเจนในเลือดต่ำลงมากก็อาจเกิด ventricular tachycardia ได้ ในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจอยู่ก่อนการเกิด sleep apnea ร่วมด้วยอาจส่งผลให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและอาจรุนแรงจนถึงขั้นเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายได้

การวินิจฉัย

• ผู้ป่วยส่วนใหญ่ถูกสังเกตโดยคู่สมรสหรือคนใกล้ชิดว่ากรนดังร่วมกับมีช่วงหายใจลำบากหรือหยุดหายใจขณะหลับ ขณะเดียวกันเพื่อนหรือเพื่อนร่วมงานอาจสังเกตเห็นว่าผู้ป่วยหลับง่ายในเวลากลางวันในช่วงเวลาที่ไม่ควรหลับ เช่น ระหว่างการทำงาน หรือการสนทนา เป็นต้น

• ผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิด sleep apnea จะมีลักษณะอาการและอาการแสดงดังนี้

1. กรนดังที่เป็นมานานๆ
2. มีการหายใจเฮือกแรงๆ หรือสำลักระหว่างนอนหลับ
3. ง่วงนอนมากในตอนกลางวัน
4. มีบุคลิกภาพ หรือสมาธิความจำเป็นเปลี่ยนแปลงไป
5. เกิดอุบัติเหตุในระหว่างทำงานหรือขณะขับรถยนต์บ่อย
6. อ้วน โดยเฉพาะรายที่รอบคอใหญ่ คอสั้น หรือคางผิดรูป

• นอกจากนี้ยังมีอาการอื่นที่พบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วย sleep apnea คือ ปวดศีรษะตอนกลางคืนและหลังตื่นนอนเช้า ปัสสาวะรดที่นอน เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ ลมชักขณะหลับ โรคซึมเศร้าและความผิดปกติทางจิต การหายใจล้มเหลวหลังจากหยุดการดมยาสลบ และ gastroesophageal reflux

• การตรวจร่างกายในผู้ป่วยที่สงสัย sleep apnea เริ่มจากตรวจดูความผิดปกติของโครงสร้างของศีรษะ ลำคอและเนื้อเยื่อใกล้เคียง ตรวจดูในปากว่าลิ้นมีขนาดเล็กหรือตกไปข้างหลังหรือไม่ การประเมินระบบหัวใจและหลอดเลือดมีความสำคัญในการค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่อาจพบร่วมได้ การตรวจประเมินทางเดินอากาศส่วนบนโดยละเอียดเพื่อหาตำแหน่งและสาเหตุที่อาจทำให้มีการอุดกั้นทางเดินอากาศ

• ในกรณีที่มีลักษณะทางคลินิกที่สงสัย sleep apnea ควรตรวจความผิดปกติระหว่างการนอนหลับ (polysomnography, PSG) เพื่อยืนยันการวินิจฉัยและช่วยบอกความรุนแรงของโรค การตรวจทำโดยให้ผู้ตรวจค้างคืนในห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามช่วงระยะการนอนหลับควบคู่ไปกับท่านอน การเคลื่อนไหวของแขนขาและนัยน์ตา airflow, ventilatory effort, EKG, และ oxygen saturation แต่ในประเทศไทยที่มีข้อจำกัดด้านทรัพยากรและสถานที่ทำการตรวจดังกล่าว จึงควรพิจารณาจากข้อมูลปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยว่ามีโอกาสเป็นไปได้มากน้อยเพียงใด แล้วใช้การตรวจ pulse oximetry ในระหว่างการนอนตอนกลางคืนเพื่อดูลักษณะความผิดปกติที่เข้าได้กับ sleep apnea เป็นการคัดกรอง ถ้าการตรวจ pulse oximetry ผิดปกติชัดเจนอาจให้การรักษาไปก่อนได้เลย ถ้าผลการตรวจไม่ชัดเจนแต่ยังมีข้อสงสัยลักษณะทางคลินิกอยู่จึงพิจารณาส่งตรวจ PSG นอกจากนี้การตรวจ PSG อาจจะช่วยประเมินผลการรักษาในระยะยาวได้ด้วย ในกรณีที่ไม่สามารถทำการตรวจได้สมบูรณ์ทั้งหมดอาจจะพิจารณาเลือกใช้อุปกรณ์ที่ตรวจได้เฉพาะ airflow กับ ventilatory effort และ oxygen saturation (limited PSG) ก็สามารถช่วยยืนยันการวินิจฉัยได้ แต่ไม่สามารถวินิจฉัยแยกโรคอื่นที่เป็นความผิดปกติของการนอนหลับหรือการหายใจที่ผิดปกติในระหว่างการนอนหลับออกไปได้

การรักษา

• **วัตถุประสงค์** เพื่อให้มีการแก้ไขความผิดปกติที่เกิดขึ้นทั้งทางสรีรวิทยาและอาการวิทยาของผู้ป่วย โดยมุ่งหวังที่จะให้มีการลดลงหรือหายไปของการเกิด apnea-hyponea, oxygen desaturation, และ sleep fragmentation ซึ่งจะมีผลทำให้อาการกรนและง่วงนอนมากตอนกลางวันลดลงหรือหมดไปด้วย และทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น ในการรักษาบางครั้งอาจจะทำให้อาการกรนดีขึ้นโดยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของความผิดปกติอื่นก็ได้ แนวทางการรักษาต้องพิจารณาปรับให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายไป

• การปรับพฤติกรรมเสี่ยง ได้แก่

1. การลดน้ำหนักตัว รวมถึงการออกกำลังกายที่เหมาะสม เป็นหัวใจที่สำคัญที่สุดของการรักษาในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่อ้วน โดยจะเห็นความเปลี่ยนแปลงชัดเจนถ้าลดน้ำหนักตัวลงได้มากกว่าร้อยละ 10 ของน้ำหนักเดิม การลดน้ำหนักนี้อาจทำให้ผู้ป่วยบางรายหายขาดได้
2. หลีกเลี่ยงเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์และยานอนหลับก่อนเข้านอน ซึ่งจะทำให้ทางเดินอากาศอุดกั้น

Chest

ได้ง่ายระหว่างนอนหลับและทำให้การหยุดหายใจนานขึ้นได้

3. พยายามนอนในท่าตะแคงหรือท่าที่ทำให้อาการลดลง

4. งดสูบบุหรี่

การปรับปรุงพฤติกรรมเสี่ยงมีความสำคัญและเป็นพื้นฐานของการดูแลรักษาผู้ป่วยไม่ว่าจะมีระดับความรุนแรงของโรคมากน้อยแค่ไหนก็ตาม ควรที่จะต้องมีการตรวจสอบติดตามและสร้างแรงจูงใจให้ผู้ป่วยปฏิบัติให้สม่ำเสมอ ถ้ายังไม่สามารถแก้ไขอาการต่างๆ ได้หมดจึงพิจารณาให้การรักษาอื่นเพิ่มเติม

- **การใช้เครื่องช่วยสร้างแรงดันบวกในทางเดินอากาศ (continuous positive airway pressure, CPAP)** เป็นการรักษาที่ไม่ invasive แต่มีประสิทธิภาพดีมาก ข้อจำกัดคือเครื่องมือมีราคาแพง และผู้ป่วยมักจะใช้ไม่สม่ำเสมอเมื่ออาการต่างๆ เริ่มดีขึ้น ปัจจุบันแนะนำให้ผู้ป่วยใช้เครื่อง CPAP ถ้าตรวจพบมีค่า AHI $\geq$ 30 ครั้ง/ชม. หรือ อยู่ในระหว่าง 5-30 ครั้ง/ชม. ร่วมกับมีอาการของ sleep apnea ชัดเจน หรือมีโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นแล้ว (ความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมอง) การเลือกใช้ CPAP จะต้องมีการปรับแรงดันให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยต้องทำการตรวจ PSG ซ้ำอีกครั้งหนึ่งพร้อมกับใช้เครื่อง CPAP (second PSG with CPAP titration) หรือทำการตรวจชนิด split night ไปตั้งแต่การตรวจในครั้งแรก (ครึ่งคืนแรกตรวจตามปกติ และ ครึ่งคืนหลังใช้เครื่อง CPAP ให้ได้แรงดันที่เหมาะสม) ในกรณีที่ไม่สามารถทำ split night หรือ second PSG with CPAP titration ได้ อาจพิจารณาใช้เครื่องไปเลยโดยตั้งแรงดันจากสูตรคำนวณ หรือใช้เครื่องชนิด อัตโนมัติ (auto-CPAP) ซึ่งมีราคาสูงขึ้น สำหรับรายที่ต้องใช้แรงดันขนาดสูงหรือมีโรคร่วมอื่นจำเป็นต้องใช้เครื่องชนิดสร้างแรงดันบวกระหว่างหายใจเข้าและออกที่ไม่เท่ากัน (BiPAP)
- **การใช้ oral/dental device** เป็นเครื่องมือช่วยเพิ่มขนาดของทางเดินอากาศในระหว่างการนอน มีประโยชน์ในรายที่โรคไม่รุนแรงหรือไม่สามารถใช้ CPAP ได้ แต่ผู้ป่วยอาจไม่ดีขึ้นทุกราย
- **การรักษาด้วยยา** ได้ประโยชน์น้อย
- **การรักษาทางศัลยกรรม** เป็นทางเลือกในกรณีที่โรครุนแรงมาก หรืออาจเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยในประเทศไทยซึ่งไม่สามารถรับการรักษาด้วย CPAP ได้ การรักษามีตั้งแต่ชนิดที่ invasive มากไปจนถึงชนิดที่ invasive น้อย ได้แก่

1. *Tracheostomy* เป็นการรักษาที่หายขาด แต่เกิดความทรมานทั้งทางด้านร่างกายและจิตใจ พิจารณาทำเฉพาะรายที่โรครุนแรงจนอาจถึงแก่ชีวิตได้

2. *การผ่าตัดบางส่วนของลิ้นไก่และเพดานอ่อนออกไป* เพื่อให้ทางเดินอากาศส่วนบนเปิดกว้างออก ส่วนใหญ่อาการกรนของผู้ป่วยจะดีขึ้น ส่วน sleep apnea จะดีขึ้นไม่ถึงร้อยละ 50 การเลือกการรักษานี้ต้องพิจารณาว่ายังไม่มีข้อมูลว่าผู้ป่วยประเภทใดจะได้ผล และผลข้างเคียงกับประโยชน์ในระยะยาวจะคุ้มค่าหรือไม่ โดยเฉพาะอาจทำให้ผู้ที่ทำการผ่าตัดไปแล้วใช้เครื่อง CPAP ได้ลำบากถ้าจำเป็นต้องใช้ในภายหลัง

3. *การผ่าตัดในจมูกและทอนซิล* ช่วยในรายที่มีความผิดปกติของอวัยวะดังกล่าวชัดเจน โดยเฉพาะในรายที่มีอายุน้อย

4. *การผ่าตัดทาง maxillofacial* มีประโยชน์ในรายที่โครงสร้างทางเดินอากาศส่วนที่เป็นกระดูกกระโหลกศีรษะมีความผิดปกติ

- **การให้ออกซิเจนขณะนอนหลับ** ช่วยให้ nocturnal desaturation ดีขึ้น ซึ่งช่วยลดภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ แต่ไม่ทำให้ความผิดปกติของการนอนหลับเปลี่ยนแปลง ในบางครั้งอาจมีผลเสียทำให้ apnea นานขึ้นได้
- **การประเมินผล** ไม่ว่าจะเลือกการรักษาวิธีใดหรือเลือกรักษาหลายๆ วิธีร่วมกัน ต้องมีการประเมินผลที่เป็นรูปธรรมเป็นระยะๆ เช่น การตรวจ nocturnal pulse oximetry หรือ PSG แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยในขั้นต้นมีบทบาทสำคัญในการช่วยติดตามการรักษาต่อเนื่องของผู้ป่วย เฝ้าระวัง และให้การรักษาโรคร่วมหรือภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เพราะเมื่อ sleep apnea ดีขึ้น การรักษาความดันโลหิตสูงและโรคหลอดเลือดหัวใจอาจมีการเปลี่ยนแปลงได้ ในผู้ป่วยที่ใช้เครื่อง CPAP จะต้องมีการตรวจเช็คการทำงานของเครื่องเป็นระยะ สำหรับรายที่ให้การรักษาต่างๆ เต็มที่แล้วอาการยังไม่ดีขึ้น ควรประเมินว่ามีความผิดปกติอื่นที่ยังไม่ได้รับการแก้ไขร่วมด้วยหรือไม่

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993;328:1230-5.

2. Charoenpan P, Thanakitcharu S, Muntarbhorn K, et al. Sleep apnoea syndrome in Ramathibodi Hospital: clinical and polysomnographic baseline data. Respirology 1999;4:371-4.
3. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Freidman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med 2009;5:263-76.
4. Chierakul N, Booraphun S, Ruttanaumpawan P, Nana A, Tangchitiyongsiva, Naruman C. Comparison of different predicted formula for determining optimum continuous positive airway pressure in Thai obstructive sleep apnea patients. Intern Med J Thai 2006;15:36-40.
5. Kulpraneet M, Chierakul N, Nana A. Can overnight pulse oximetry recording be used as a screening measure for obstructive sleep apnea? Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care 2004;25: 139-45.
6. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Management of obstructive sleep apnoea/hyponoea syndrome in adults. Available from URL: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign73.pdf

21 Acute Pulmonary Embolism

สุรีย์ สมประดีกุล

บทนำ

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงปอดเฉียบพลัน (acute pulmonary embolism, APE) จัดอยู่ในกลุ่มเดียวกับภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำของขา (deep venous thrombosis, DVT) เชื่อกันว่าประมาณร้อยละ 80-90 ของ APE เกิดจาก DVT เมื่อมีลิ่มเลือดอุดแขนงหลอดเลือดแดงปอดทำให้มี ventilation perfusion (V/Q) mismatch เกิดภาวะ hypoxemia และมีความดันหลอดเลือดแดงในปอด (pulmonary arterial pressure, PAP) สูงขึ้น โดยเฉพาะถ้าการอุดกั้นโดยรวมมากกว่าร้อยละ 20-50 ของหลอดเลือดแดงในปอดทั้งหมด หัวใจด้านขวาจะต้องทำงานหนักมากขึ้นอย่างกะทันหัน มีภาวะหัวใจด้านขวาวายทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

ภาวะ APE ที่มีความดันซีสโตลิกน้อยกว่า 90 มม. ปรอท หรือลดลงจากเดิมมากกว่า 40 มม. ปรอทนานเกิน 15 นาทีโดยไม่มีสาเหตุอื่น เรียกว่า massive pulmonary embolism (MPE)

การเกิดลิ่มเลือดอุดตันซ้ำในผู้ป่วยที่มี APE มักทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต การให้การรักษาโดยด่วนตั้งแต่เริ่มให้การวินิจฉัยขั้นต้นก่อนการตรวจยืนยัน และการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ในขนาดที่พอเพียงอย่างรวดเร็วจะลดอัตราตายจากภาวะนี้ได้

การวินิจฉัย

ประวัติและการตรวจร่างกาย

ผู้ป่วยมักมีอาการเหนื่อยเฉียบพลัน อาจมีอาการเจ็บหน้าอก หรือรู้สึกวิงเวียนหมดสติหรือเกือบหมดสติได้ โดยอาจมีประวัติปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด DVT (**ตารางที่ 21.1**) มักพบว่าผู้ป่วยหายใจเร็ว อาจมีอาการหอบหายใจลำบากร่วมกับมีหัวใจเต้นเร็ว เส้นเลือดดำที่คอโป่ง ฟังหัวใจอาจพบมีเสียง P_2 ดังขึ้น อาจมี right-sided S_3 และ parasternal lift ฟังปอดมักไม่พบความผิดปกติชัดเจน

ในการวินิจฉัย APE มีการตั้งเกณฑ์คำนวณคะแนนความน่าจะเป็นของการเกิดภาวะ APE โดยอาศัยอาการอาการแสดงและปัจจัยเสี่ยง เช่น Geneva score, Wells score (**ตารางที่ 21.2**) เป็นต้น เพื่อช่วยในการคัดกรองผู้ป่วยนอกหรือที่ห้องฉุกเฉินซึ่งมีอาการหรืออาการแสดงบางอย่างซึ่งชวนให้สงสัยว่าอาจมี APE ซึ่งการคำนวณ

ตารางที่ 21.1 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด DVT

Stasis
นอนอยู่กับที่นานๆ
ภาวะหัวใจล้มเหลว
อัมพาต
Intimal injury
ประวัติเคยมี DVT หรือ APE มาก่อน
ได้รับอุบัติเหตุ (โดยเฉพาะที่ขา เชิงกราน ไขสันหลัง)
ได้รับการผ่าตัดใหญ่ (โดยเฉพาะที่ขา ช่องท้องหรือเชิงกราน)
Hypercoagulable state
Primary: antithrombin III deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency, factor V Leiden mutation, dysfibrinogenemia, homocystinuria
Secondary: มะเร็ง, ตั้งครรภ์ (โดยเฉพาะหลังคลอด), ได้รับอุบัติเหตุหรือผ่าตัดใหญ่, ยาคุมกำเนิด, nephrotic syndrome, myeloproliferative neoplasm, SLE, antiphospholipid syndrome, ได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดสูง, heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis, อ้วน, อายุ >40 ปี

ตารางที่ 21.2 เกณฑ์คำนวณคะแนนความน่าจะเป็นของการเกิด APE

Revised Geneva score	Score
อายุ ≥ 65 ปี	1
เคยเป็น DVT หรือ PE	3
ได้รับการผ่าตัดหรือมีขาหักสัปดาห์ก่อนหน้านี้	2
เป็นมะเร็ง	2
ปวดขาข้างเดียว	3
ไอเป็นเลือด	2
ชีพจร	
75-94 ครั้ง/นาที	3
≥ 95 ครั้ง/นาที	5
ปวดขาเมื่อกดหรือบวมขาข้างเดียว	4
ความน่าจะเป็นต่ำ	0-3
ความน่าจะเป็นปานกลาง	4-10
ความน่าจะเป็นสูง	≥ 11
Wells score	**Score**
อาการและอาการแสดงของ DVT	3
สงสัย PE ที่สุดหรือมากกว่าโรคอื่นๆ	3
ชีพจร > 100 ครั้ง/นาที	1.5
ไม่ค่อยเคลื่อนไหวหรือผ่าตัดภายใน 4 สัปดาห์	1.5
เคยเป็น DVT หรือ PE	1.5
ไอเป็นเลือด	1
เป็นมะเร็ง	1
ความน่าจะเป็นต่ำ	< 2
ความน่าจะเป็นปานกลาง	2-6
ความน่าจะเป็นสูง	> 6

คะแนนความน่าจะเป็นของการเกิดภาวะ APE นี้มักใช้ร่วมกับการตรวจ d-dimer (โดยวิธี ELISA) ซึ่งเป็นการตรวจที่มีความไวสูงถึงร้อยละ 96-98 โดยคะแนนความน่าจะเป็นของการเกิดภาวะ APE น้อยร่วมกับค่า d-dimer ต่ำจะทำให้โอกาสวินิจฉัย APE ต่ำมาก ในกรณีค่า d-dimer สูงไม่ช่วยในการวินิจฉัย APE หรือโรคอื่นๆ เนื่องจากพบค่า d-dimer สูงได้ในหลายภาวะเช่น โรคมะเร็ง สูงอายุมากกว่า 80 ปี ตั้งครรภ์ การได้รับอุบัติเหตุ การอักเสบในร่างกาย เป็นต้น

ภาพรังสีทรวงอก

มักไม่พบความผิดปกติชัดเจน อาจพบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) หรือ atelectasis

การวิเคราะห์ก๊าซในเลือดแดง

มักพบ hypoxemia และ respiratory alkalosis

Electrocardiography

มักพบ sinus tachycardia อาจพบ S1 Q3 T3 (S wave ใน lead 1, Q wave ใน lead 3 และ T wave ใน lead 3) ได้

สำหรับการวินิจฉัยขั้นต้นนี้ เมื่อผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงมีอาการที่เข้าได้กับ APE มีความดันเลือดต่ำและมี hypoxemia โดยไม่พบภาพรังสีทรวงอกที่ผิดปกติ การวินิจฉัยน่าจะนึกถึง APE มากที่สุด ถ้าไม่มีข้อห้ามในการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดและไม่มีความดันเลือดต่ำพิจารณาให้ low molecular weight heparin (LMWH) ฉีดใต้ผิวหนังหรือ intravenous unfractionated heparin (UFH) อย่างใดอย่างหนึ่ง แต่ถ้าสงสัย MPE คือมีความดันต่ำร่วมด้วยควรให้ยา intravenous UFH ระหว่างรอทำการตรวจเพิ่มเติม

Echocardiography

ใช้ประเมิน PAP คร่าวๆ ได้รวมทั้งดูขนาดของช่องหัวใจขวาล่างได้ด้วยนอกจากนี้ยังสามารถวัดการทำงานหัวใจด้านซ้ายล่าง อาจเห็นลิ่มเลือดในช่องหัวใจด้านขวาได้ ในรายที่มีอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับ MPE ที่มีความดันเลือดต่ำ ถ้าไม่สามารถตรวจ CT angiography หรือ pulmonary angiography ได้เมื่อพบมี right ventricular (RV) dysfunction จาก echocardiography พิจารณาให้การรักษาด้วย thrombolytic agent หรือ embolectomy

การตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัย

การยืนยันการวินิจฉัย APE เพื่อให้การรักษาต่อเนื่องอีกอย่างน้อย 3-6 เดือน ทำได้โดยตรวจเพิ่มด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งดังนี้

1. Ventilation perfusion lung scan (V/Q scan) ไม่ควรส่งตรวจ V/Q scan ในผู้ป่วยที่มีโรคปอดหรือหลอดลมอยู่เดิม V/Q scan ใช้วินิจฉัย APE ได้ ถ้ามี V/Q mismatch ชนิด high probability ร่วมกับประวัติดังกล่าวหรือถ้ามี normal V/Q scan สามารถตัดภาวะ APE ออกได้ กรณีที่ผล V/Q scan เป็น low หรือ intermediate probability แต่ประวัติและการตรวจขั้นต้นเข้าได้กับ APE ควรทำการตรวจต่อไป คือ doppler ultrasound ของขา 2 ข้างเพื่อค้นหาภาวะ DVT ถ้าพบให้การรักษา APE ต่อ

ถ้าไม่พบ DVT ควรตรวจ pulmonary angiography หรือ CT angiography ต่อ

2. **CT angiography (CTA)** ปัจจุบันสามารถวินิจฉัยลิ่มเลือดขนาดเล็กระดับ subsegment ได้ และใช้ตรวจหา APE ในผู้ป่วยที่มีโรคปอดอยู่เดิมได้ แต่การตรวจนี้ต้องเคลื่อนย้ายผู้ป่วยและผู้ป่วยต้องสัมผัสกับสีที่ฉีดปริมาณพอควร

3. **Pulmonary angiography** เป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัย ใช้น้อยลงมากในปัจจุบัน มีที่ใช้กรณี V/Q scan หรือ CT angiogram แปลผลได้ไม่ชัดเจนในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

การรักษา

การรักษาระยะแรก

1. ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ก่อนเริ่มยากลุ่มนี้ ควรพิจารณาให้แน่ใจว่าไม่พบข้อห้ามใช้ของยากลุ่มนี้ก่อนให้การรักษาเสมอ (**ตารางที่ 21.3**)

1.1 Unfractionated heparin (UFH) loading 80 ยูนิต/กก. แล้วตามด้วยหยดเข้าหลอดเลือดดำ 18 ยูนิต/กก./ชม. ควรเจาะเลือดตรวจระดับ partial thromboplastin time (PTT) 6 ชม. หลังเริ่มฉีดเฮปารินโดยพยายามปรับให้ได้ PTT 2-3 เท่าของค่าปกติภายใน 24 ชม. แรกหลังวินิจฉัย เพื่อลดการเกิดลิ่มเลือดอุดตันซ้ำ

1.2 Low molecular weight heparin (LMWH) ให้ได้ในผู้ป่วย APE ที่ไม่รุนแรง ปรับตามน้ำหนักและหน้าที่การทำงานไต เช่น enoxaparin ขนาด 1 มก./กก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 12 ชม. (ไม่ควรให้เกิน 180 มก./วัน) โดยทั่วไปมักไม่ต้องตรวจเลือด ไม่เหมาะกับการใช้ในผู้ป่วยไตวาย ตั้งครรภ์ มีน้ำหนักน้อยหรือมากผิดปกติ

1.3 Pentasaccharides เช่น fondaparinux ใช้ในผู้ป่วย APE ที่ไม่รุนแรง ปรับตามน้ำหนักและหน้าที่การทำงานไต ใช้ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 24 ชม. ขนาดที่ใช้คือ 5 มก./วัน ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก < 50 กก., ขนาด 7.5 มก./วัน ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 50-100 กก. และขนาด 10 มก./วัน ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก > 100 กก. การใช้ยานี้ไม่ต้องตรวจเลือดเพื่อปรับขนาดยา

1.4 Warfarin เป็นยาชนิดรับประทาน ใช้รักษา APE ต่อเนื่องในผู้ป่วย APE ที่มีอาการคงที่เตรียมกลับบ้านได้ โดยมักเริ่มใช้ยานี้ควบคู่ไปกับการใช้ยา UFH หรือ LMWH หรือ fondaparinux เป็นเวลา 3-5 วันจนการปรับขนาดยา warfarin ตามการตรวจค่า international normalized ratio (INR) ในเลือดได้เท่ากับ 2-3 จึงหยุดยาฉีดได้

1.5 ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ ได้แก่ direct anti-factor Xa (เช่น rivaroxaban) มีที่ใช้แทนยากลุ่มฉีดในการรักษา APE ในกลุ่มที่ไม่รุนแรง แต่ไม่ควรใช้ในผู้สูงอายุ

2. ยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent) พิจารณาให้เฉพาะในผู้ป่วย MPE ที่ไม่มีข้อห้ามในการให้ยาละลายลิ่มเลือด การให้ยาละลายลิ่มเลือดสามารถลดการอุดตันของลิ่มเลือดในหลอดเลือดแดงปอดได้เร็วกว่า ปรับความดันเลือดให้คงที่เร็วกว่าโดยเฉพาะใน 24 ชม. แรก และอาจลดอัตราการตายลงเป็นร้อยละ 9 เทียบกับร้อยละ 19 ในผู้ป่วยที่ได้รับเฉพาะ UFH ฉีดเท่านั้น ส่วนใน APE

ตารางที่ 21.3 ข้อห้ามในการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดและยาละลายลิ่มเลือด

โรคหลอดเลือดสมอง, อุบัติเหตุหรือผ่าตัด สมอง/ไขสันหลัง ภายใน 2 เดือน
Aneurysm, AVM หรือเนื้องอกในสมอง
เพิ่งมีตกเลือดภายในรุนแรงภายใน 6 เดือน
มีความดันเลือดสูงที่ยังคุมไม่ได้ (ซีสโตลิก ≥ 200 หรือไดแอสโตลิก ≥ 180 มม. ปรอท)
มีภาวะเลือดหยุดยาก รวมทั้งที่อาจเกิดจากโรคตับหรือโรคไตวายเรื้อรัง
หลังการผ่าตัดใหญ่, การเจาะหลอดเลือดที่กดห้ามเลือดไม่ได้, การตรวจชิ้นเนื้อ หรือหลังคลอด <10 วัน
เพิ่งมีกระดูกหัก รวมทั้งหลังการกู้ CPR
Infective endocarditis
ตั้งครรภ์
Hemorrhagic retinopathy
Pericarditis
Aneurysm

ตารางที่ 21.4 ชนิดและขนาดของยาละลายลิ่มเลือดที่ใช้ในการรักษา MPE

ชนิด	วิธีใช้
Streptokinase	250,000 ยูนิตฉีดเข้าหลอดเลือดดำใน 30 นาที ตามด้วยหยดเข้าหลอดเลือดดำ 100,000 ยูนิต/ชม. เป็นเวลา 24 ชม. หรือ ให้ 1.5 ล้านยูนิตในเวลา 2 ชม.
Urokinase	4,400 ยูนิต/กก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำใน 10 นาที ตามด้วยหยดเข้าหลอดเลือดดำ 4,400 ยูนิต/กก./ชม. เป็นเวลา 12-24 ชม. หรือให้ 3 ล้านยูนิตในเวลา 2 ชม.
Rt-PA	100 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำใน 2 ชม. หรือให้ 0.6 มก./กก. ในเวลา 15 นาที

ที่มีเฉพาะ RV dysfunction จาก echocardiogram แต่ hemodynamic คงที่ ไม่มีความดันโลหิตต่ำ การให้ยาละลายลิ่มเลือดยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ ชนิดและขนาดของยาละลายลิ่มเลือดที่ใช้ดัง**ตารางที่ 21.4**

3. การให้สารน้ำและยากระตุ้นความดันเลือด (vasopressor) กรณีมีปัญหาความดันเลือดต่ำร่วมด้วยการให้สารน้ำต้องทำด้วยความระมัดระวัง ส่วนยากระตุ้นความดันเลือดใช้ได้หลายชนิด เช่น norepinephrine, dopamine, epinephrine ส่วน dobutamine นั้นอาจใช้ร่วมกับ norepinephrine ได้

4. Inferior vena caval (IVC) filter ข้อบ่งชี้ของการใช้ IVC filter คือ มีข้อห้ามของการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด หรือมีลิ่มเลือดเกิดขึ้นใหม่ทั้งๆ ที่ได้รับยาป้องกันอย่างเต็มที่แล้ว หรือมีอาการแทรกซ้อนจากการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด รวมทั้งควรพิจารณาใส่ filter ในกรณีมีปัญหาความดันเลือดแดงในปอดสูงมากอยู่เดิม ซึ่งถ้ามีลิ่มเลือดใหม่เกิดขึ้นแม้จะอุดตันหลอดเลือดแดงปอดเพียงเล็กน้อยก็อาจเพียงพอที่จะทำให้หัวใจด้านขวาวายได้

5. Surgical embolectomy การผ่าตัดเอาลิ่มเลือดออกจากหลอดเลือดแดงใหญ่ของปอด จะพิจารณาเฉพาะในรายที่มี MPE ที่ไม่สามารถให้ยาละลายลิ่มเลือดได้ หรือยังไม่ทุเลาหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดแล้ว เนื่องจากอัตราการเสียชีวิตจากการผ่าตัดค่อนข้างสูง

6. Catheter embolectomy เป็นหัตถการพิเศษที่ต้องอาศัยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ทำในห้องตรวจที่มีอุปกรณ์พิเศษและฟลูโอโรสโคปี ขณะนี้มีรายงานการใช้วิธีนี้ประปราย

กรณีมีอาการและอาการแสดงเข้าได้กับ APE ร่วมกับการตรวจขั้นต้น เช่น electrocardiogram หรือภาพรังสีทรวงอกไม่บ่งชี้ถึงการวินิจฉัยอื่น ถ้าความดันโลหิตเป็นปกติพิจารณารักษาด้วย UFH หรือ LMWH หรือ fondaparinux ไปก่อน แล้วจึงส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการวินิจฉัยต่อไป แต่ถ้าความดันโลหิตต่ำหรือที่เรียก MPE ให้การรักษาด้วย UFH ก่อน ร่วมกับการให้สารน้ำและยากระตุ้นความดัน ควรตรวจ echocardiogram โดยด่วนเพื่อประเมินความดันและการทำงานหัวใจข้างขวา ถ้าพบมีความดันหัวใจด้านขวาสูงและผู้ป่วยยังคงมีความดันโลหิตต่ำอยู่พิจารณาให้ยาละลายลิ่มเลือดถ้าไม่มีข้อห้ามใช้ กรณี echocardiogram พบมีความดันหัวใจด้านขวาสูงและสามารถประคับประคองความดันโลหิตและการไหลเวียนผู้ป่วยได้ ควรทำการตรวจยืนยันการวินิจฉัยโดยการตรวจ CTA หรือ pulmonary angiography ก่อน เมื่อยืนยันการวินิจฉัยได้ ผู้ป่วยยังมีความดันโลหิตไม่คงที่ จึงพิจารณาใช้ยาละลายลิ่มเลือดต่อไป ผู้ป่วย MPE ที่มีข้อห้ามการใช้ยาละลายลิ่มเลือดจึงพิจารณาผ่าตัด pulmonary embolectomy

ในปัจจุบัน นอกจากการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยตามปกติ มีการศึกษาและคำแนะนำ ACCP 2008 / ESC 2008 ให้ตรวจผู้ป่วย APE ที่มีความดันโลหิตปกติระหว่างให้การรักษาด้วยยาฉีด เพิ่มเติมเพื่อประเมินและพยากรณ์โรค โดยการประเมินนี้ประกอบด้วย

1. อาการและอาการแสดงทางคลินิก เช่น ระดับความรู้สึกตัวลดลง ความดันโลหิตต่ำ ประวัติโรคมะเร็ง มี syncope, tachycardia, tachypnea, left parasternal lift, palpable P2 เหล่านี้ล้วนแสดงถึงความรุนแรงของภาวะ APE และการพยากรณ์โรคที่เลว

2. การตรวจ cardiac biomarker จากเลือด เช่น troponin, brain natriuretic peptide (BNP) หรือ pro-BNP ถ้าระดับสูงมักสัมพันธ์กับอัตราตายที่สูง

3. การวัดขนาดและหน้าที่ของ right ventricle (RV) จาก echocardiogram หรือการวัดอัตราส่วนเส้นผ่านศูนย์กลาง RV เทียบกับ LV ค่าที่ > 0.9 มักสัมพันธ์กับอัตราตายสูงกว่าผู้ป่วยที่มีค่าอัตราส่วน < 0.9

ผู้ป่วยที่มีเกณฑ์ดังกล่าวบ่งชี้ถึงพยากรณ์โรคที่เลว แม้ยังไม่มีความดันโลหิตต่ำ ก็ควรได้รับการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดเพื่อให้ปรับการรักษาได้อย่างทันท่วงทีหากมีการเปลี่ยนแปลงอาการ

การรักษาระยะยาว

เมื่อพ้นจากระยะวิกฤติ ควรเริ่มยา warfarin ในขนาด 3-5 มก./วัน ก่อน โดยระหว่างนั้นผู้ป่วยควรได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดอยู่ตลอด ปรับขนาดยา warfarin ให้ได้ค่า INR ประมาณ 2-3 เป็นเวลา 3-5 วัน ก่อนจะหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดและให้ผู้ป่วยกลับบ้าน เป้าหมายการรักษาคือ ปรับขนาดยา warfarin ให้ค่า INR อยู่ที่ 2-3 เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน ถ้าผู้ป่วยไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันอีก ก่อนหยุดยาควรพิจารณาตรวจ CTA หรือ V/Q lung scan ซ้ำ เมื่อผลการตรวจซ้ำเป็นปกติหรือเกือบปกติ พิจารณาหยุดยา warfarin ได้ ส่วนกรณีที่ CTA หรือ V/Q lung scan ยังคงผิดปกติอยู่มาก ควรให้ warfarin ต่ออีก อาจต้องให้ warfarin นานเป็นปี ขึ้นกับโรคของผู้ป่วย ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน และสภาพพื้นฐานของหัวใจผู้ป่วย ส่วนกลุ่มที่เกิด APE ซ้ำหรือมีปัจจัยเสี่ยงอยู่ อาจต้องให้ยานาน 2 ปีหรือมากกว่า

22 Pleural Disease

สุรีย์ สมประดีกุล

น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (Pleural Effusion)

ภาวะปกติช่องอกจะมีในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion, PE) เพียงเล็กน้อย เมื่อมีพยาธิสภาพจะมีปริมาณ PE เพิ่มขึ้น การวินิจฉัยโรคที่เกี่ยวข้องหรือเป็นสาเหตุของ PE ที่เพิ่มมากขึ้นนั้น นอกจากประวัติอาการที่อาจช่วยคาดเดาการวินิจฉัยโรค การเจาะ PE ออกเพื่อตรวจและ/หรือการทำ pleural biopsy จะช่วยยืนยันการวินิจฉัย หรืออาจช่วยแยกกลุ่มโรคบางกลุ่มออกได้ ซึ่งข้อมูลจากการตรวจวิเคราะห์ pleural fluid นั้นในบางกรณีจะนำไปสู่การตัดสินใจการรักษาได้

การเจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (Thoracentesis)

ข้อบ่งชี้ของของการเจาะ PE คือ เมื่อมี PE เกิดขึ้นใหม่โดยไม่แน่ใจสาเหตุ ยกเว้นกรณีมี PE น้อยมากหรือมีลักษณะอาการเข้ากันได้กับภาวะหัวใจวาย หรือสารน้ำเกินจึงไม่ควรเจาะ PE

กลุ่มโรค/กลุ่มอาการที่สามารถให้การวินิจฉัยได้จากการตรวจ PE ได้แก่ empyema, วัณโรคเยื่อหุ้มปอด, มะเร็ง, lupus pleuritis, hemothorax, chylothorax, urinothorax, peritoneal dialysis และ ภาวะหลอดอาหารทะลุ เป็นต้น (ตารางที่ 22.1)

การตรวจน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (Pleural Fluid Analysis)

การตรวจ PE นั้น นอกจากลักษณะและสีแล้ว มักจะต้องส่งตรวจหาระดับ protein, albumin, glucose, lactate dehydrogenase (LDH) ใน PE เทียบกับระดับสารดังกล่าวในเลือด และยังส่งตรวจหา cell count / differential blood count ใน PE เพื่อจัดแบ่งลักษณะ PE เป็น 2 กลุ่มตามพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรค คือแยกเป็น transudate และ exudate โดยใช้ Light's criteria ซึ่งประกอบด้วย

1. PE protein / serum protein > 0.5
2. PE LDH / serum LDH > 0.6
3. PE LDH > 2/3 ของ upper limit ของค่า normal serum LDH

เมื่อตรวจพบ *ข้อใดข้อหนึ่ง* ตาม Light's criteria ดังกล่าวข้างต้น จะจัดว่า PE นั้นๆ เป็น exudate หรืออาจใช้ criteria จากการตรวจระดับ protein, LDH หรือ choles-

ตารางที่ 22.1 กลุ่มโรคที่ทำให้เกิดน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดและแนวทางการวินิจฉัย

โรคหรือภาวะ	การตรวจเพื่อวินิจฉัย
Empyema	การสังเกต (หนอง, กลิ่น), เพาะเชื้อ
มะเร็ง	Cytology
Lupus pleuritis	LE cell, pleural fluid / serum ANA > 1
วัณโรคเยื่อหุ้มปอด	AFB stain, เพาะเชื้อ
หลอดอาหารทะลุ	Amylase สูง, pleural fluid acidosis (pH มักต่ำถึง 6.0)
Fungal pleurisy	KOH stain, เพาะเชื้อ
Chylothorax	Triglyceride (> 110 มก./ดล.), lipoprotein electrophoresis (chylomicron)
Hemothorax	Hematocrit (pleural fluid / blood > 0.5)
Urinothorax	Creatinine (pleural fluid / serum > 1)
Peritoneal dialysis	Protein (< 1 กรัม/ดล.), glucose (300-400 มก./ดล.)
สายสวนเลื่อนออกนอกหลอดเลือด	การสังเกต (น้ำสีขาวคล้ายนมถ้าให้ไขมันทางสาย), pleural fluid / serum glucose > 1
Rheumatoid pleurisy	Characteristic cytology

terol เฉพาะใน PE โดยไม่ต้องเปรียบเทียบกับระดับในเลือด ได้แก่

1. การตรวจ 2 tests เมื่อมี cholesterol ใน PE > 45 มก./ดล. และค่า LDH ใน PE > 0.45 ของ upper limit ของค่า normal serum LDH ถือว่า PE นั้นเป็น exudate

2. การตรวจ 3 tests เมื่อมี cholesterol ใน PE > 45 มก./ดล., ค่า LDH ใน PE > 0.45 ของ upper limit ของค่า normal serum LDH และ protein ใน PE มากกว่า 2.9 กรัม/ดล. ถือว่า PE นั้นเป็น exudates

โรคหรือกลุ่มอาการที่เป็นสาเหตุ

1. โรคหรือกลุ่มอาการที่ทำให้เกิด exudate ได้แก่ การติดเชื้อประเภทต่างๆ (แบคทีเรีย, วัณโรค, เชื้อรา เป็นต้น), มะเร็ง, การอักเสบ (connective tissue disease, ตับอ่อนอักเสบ, radiation pneumonitis, postcardiac injury syndrome), hemothorax, atelectasis, trapped lung, cholesterol effuision, drug-related, esophageal perforation เป็นต้น

2. โรคหรือกลุ่มอาการที่ทำให้เกิด transudate ได้แก่ ภาวะหัวใจวาย, hepatic hydrothorax, nephrotic syndrome, peritoneal dialysis, hypoalbuminemia, urinothorax, atelectasis, trapped lung, superior vena cava (SVC) obstruction

ในผู้ป่วยหัวใจวายบางรายที่ได้รับยาขับปัสสาวะมาแล้ว การตรวจ PE อาจพบเป็น exudate ได้กรณีเช่นนี้ อาจส่งตรวจ serum-pleural fluid albumin gradient โดยหาผลลัพธ์จากสูตร serum albumin - PE albumin ในกรณีที่น้อยกว่า 1.2 จึงจะนับว่า PE นั้นเป็น exudate กรณีมีค่าก้ำกึ่ง มักต้องอาศัยอาการทางคลินิกประกอบในการวินิจฉัยโรค

การตรวจ PE อื่น ๆ

การตรวจ PE เพิ่มเติมอื่นๆ ที่อาจช่วยในการวินิจฉัย เช่น

1. ระดับกลูโคสใน PE ถ้าต่ำมาก < 60 มก./ดล. มักพบใน rheumatoid pleuritis, empyema, มะเร็ง, วัณโรค, lupus pleuritis, esophageal rupture

2. pH ใน PE ถ้า pH < 7.2-7.3 พบในกลุ่มโรคคล้ายกับที่พบกลูโคสใน PE ต่ำ เช่น empyema (ซึ่งผลการตรวจ pH ที่น้อยกว่าค่า 7.2 มักมีผลต่อการตัดสินใจรักษาด้วยหัตถการ เช่น chest tube drainage, pleuroscopy เป็นต้น)

3. Amylase ใน PE เมื่อมีอัตราส่วน ค่า amylase ใน PE ต่อค่า amylaseในเลือด > 1 มักพบในตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน, ruptured pancreatic pseudocyst, esophageal rupture และมะเร็ง

4. Adenosine deaminase (ADA) ใน PE มักใช้ประกอบการวินิจฉัยกรณีพบ PE ที่มีลักษณะเป็น exudate และมีลิมโฟไซต์เป็นจำนวนมาก โดยค่า ADA ใน PE ที่ > 60 ยูนิต/ลิตร สนับสนุนการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดมากกว่ามะเร็ง

5. การตรวจพบอีโอสิโนฟิลใน PE จำนวนมาก มักพบใน hemothorax และ pneumothorax

การรักษา PE

รักษาตามโรคที่วินิจฉัยได้ การระบายสารน้ำออกโดยการเจาะดูด (aspiration of fluid) หรือ การสอดท่อระบาย (intercostal chest tube drainage, ICD) นั้นจะทำเมื่อ

1. มีสารน้ำปริมาณมากหรือผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยมาก
2. เป็น complicated parapneumonic effusion หรือ empyema
3. ต้องการทำ medical pleurodesis เช่น มี PE จากมะเร็ง
4. Hemothorax

ภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด (Pneumothorax)

สาเหตุ

แบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ

1. Primary spontaneous pneumothorax (PSP) เกิดขึ้นเองในคนที่ไม่มีโรคปอดอยู่เดิม มักพบในชายอายุน้อยที่ตัวผอมสูง การสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด PSP โอกาสเกิดซ้ำของ PSP คือ ประมาณร้อยละ 20-30 โดยเฉพาะในปีแรกหลังการเกิด PSP ครั้งแรก

2. Secondary spontaneous pneumothorax (SSP) เกิดขึ้นเองในผู้ป่วยที่มีโรคปอดอยู่เดิม ที่พบบ่อยคือ ผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพอง ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มี pneumocystis pneumonia ส่วนที่พบไม่บ่อย เช่น ผู้ป่วย eosinophilic granuloma (histiocytosis-X), lymphaniolo-

leiomyomatosis (LAM)

นอกจากนี้ อาจพบ pneumothorax ตามหลังอุบัติเหตุบริเวณทรวงอก (traumatic pneumothorax) ตามหลังการทำหัตถการเกี่ยวกับทรวงอกและปอด (iatrogenic pneumothorax) หรือตามหลังการใช้เครื่องช่วยหายใจแรงดันบวก

การรักษา

การรักษา pneumothorax ขึ้นกับปริมาณของ pneumothorax, อาการ และสมรรถภาพปอดเดิมของผู้ป่วย โดยทั่วไปควรทำการระบายลมโดยการเจาะดูดหรือ ICD ในผู้ป่วย SSP, traumatic pneumothorax และ pneumothorax ตามหลังการใช้เครื่องช่วยหายใจแรงดันบวกทุกราย ส่วนใน PSP นั้นถ้าปริมาณ pneumothorax ไม่มาก คือ น้อยกว่าร้อยละ 20 ของปริมาตรปอดข้างนั้น อาจใช้วิธีสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด ให้ดมออกซิเจนและพัก โดยไม่ต้องทำการระบายลมแต่แรกได้ แต่ถ้าปริมาณ pneumothorax มากหรือมีอาการเหนื่อยหอบ ควรทำการระบายลมโดยการเจาะดูดลมออกเป็นครั้งคราว (simple aspiration) หรือใส่ ICD ที่ 2nd intercostal space, mid clavicular line

กรณีที่ใส่ ICD แล้วมากกว่า 7 วันแต่ยังคงมีลมรั่วตลอด สนับสนุนว่าน่าจะเกิด bronchopleural fistula ควรพิจารณาการรักษาเพิ่มเติมโดยการผ่าตัดและปิดรูรั่ว

กรณีที่ระบายลมออกจนหมดและไม่มีลมรั่วแล้ว พิจารณาทำ pleurodesis (medical / surgical) ในผู้ป่วย SSP ทุกราย ส่วนในผู้ป่วย PSP มักทำ pleurodesis เมื่อเกิด pneumothorax ซ้ำๆ

23 Acute Respiratory Distress Syndrome

นัฐพล ฤทธิ์ทยมัย

นิยาม

ภาวะ acute respiratory distress syndrome (ARDS) เป็นภาวะแทรกซ้อนทางระบบการหายใจที่สำคัญและเป็นสาเหตุที่พบบ่อยของการเกิดภาวะการหายใจล้มเหลว โดยเกิดจากการอักเสบภายในปอดทำให้มีการรั่วของสารน้ำและโปรตีนเข้ามาในถุงลม เกิดความผิดปกติของการแลกเปลี่ยนก๊าซร่วมกับความยืดหยุ่นของเนื้อปอดลดลง ปัจจุบันคำนิยามของภาวะ ARDS นั้นอาศัยตาม Berlin definition[1] ในปี ค.ศ.2012 (**ตารางที่ 23.1**) ซึ่งปรับแก้จาก American European Consensus Conference ในปี ค.ศ.1994 เพื่อลดข้อจำกัดบางประการ เช่น การแปลผลภาพถ่ายรังสีทรวงอก ค่าของ PaO_2/FiO_2 ซึ่งค่อนข้างหลายหลายตามแต่ละระดับของการใช้เครื่องช่วยหายใจ ทำให้มีความแม่นยำและความน่าเชื่อถือมากขึ้น และการแบ่งระดับของความรุนแรงของค่า PaO_2/FiO_2 นั้นจะสัมพันธ์กับอัตราตายและระยะเวลาที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจด้วย[2]

ลักษณะทางคลินิก

ภาวะ ARDS มีการดำเนินโรคที่รวดเร็ว โดยส่วนใหญ่จะเกิดภายหลังมีปัจจัยกระตุ้นภายใน 12-24 ชม. (**ตารางที่ 23.2**) ผู้ป่วยจะมีอาการหอบเหนื่อย หายใจลำบาก กระสับกระส่าย มีลักษณะการหายใจเร็วและตื้นร่วมกับมีการใช้กล้ามเนื้อช่วยหายใจ ซึ่งเกิดจากการที่มีการลดลงของความยืดหยุ่นปอด (lung compliance) และลักษณะสำคัญคือมีภาวะ hypoxemia ซึ่งมักตอบสนองต่อการให้ออกซิเจนไม่ค่อยดีเนื่องจากกลไกของภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำนั้นเกิดจาก ventilation/perfusion (V/Q) mismatch และ intrapulmonary shunt[3] อย่างไรก็ตามลักษณะอาการและอาการทางคลินิกนั้นไม่จำเพาะ ต้อง

ตารางที่ 23.1 คำนิยามของภาวะ ARDS

เกณฑ์	นิยาม
เวลา	เกิดขึ้นภายใน 1 สัปดาห์นับจากมีสาเหตุ หรือมีอาการทางระบบการหายใจ
ภาพรังสีทรวงอก	Bilateral opacities ที่ไม่อธิบายจาก effusion, lobar/lung collapse หรือ nodule
ที่มาของการบวม	ไม่ได้เป็นจากภาวะหัวใจวายหรือ volume overload ต้องมี objective assessment (เช่น echocardiography) เพื่อ exclude ถ้าไม่พบปัจจัยเสี่ยง
Oxygenation	
Mild	PaO_2/FiO_2 201-300 มม.ปรอท ร่วมกับ PEEP หรือ CPAP $\geq$ 5 ซม.น้ำ
Moderate	PaO_2/FiO_2 101-200 มม.ปรอท ร่วมกับ PEEP $\geq$ 5 ซม.น้ำ
Severe	$PaO_2/FiO_2 \leq$ 100 มม.ปรอท ร่วมกับ PEEP $\geq$ 5 ซม.น้ำ

ตารางที่ 23.2 ปัจจัยกระตุ้นให้เกิดภาวะ ARDS[4]

สาเหตุโดยตรงต่อปอด (direct cause)	สาเหตุโดยอ้อมต่อปอด (indirect cause)
• Pneumonia	• Sepsis
• Aspiration	• Severe trauma
• Pulmonary contusion	• Transfusion of blood product
• Near-drowning	• Drug overdose
• Inhalational injury	• Acute pancreatitis
• Reperfusion pulmonary edema	• Cardiopulmonary bypass

วินิจฉัยแยกโรคที่สำคัญ ได้แก่ cardiogenic pulmonary edema, diffuse alveolar hemorrhage, multilobar pneumonia หรือกลุ่ม acute interstitial lung disease เช่น acute interstitial pneumonia เป็นต้น

ภาพถ่ายรังสีทรวงอกในภาวะ ARDS นั้นจะเข้าได้กับภาวะ pulmonary edema คือมีลักษณะ diffuse, bilateral, alveolar infiltrate อย่างไรก็ตามลักษณะความผิดปกติจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกนั้นจะพบลักษณะ alveolar filling, consolidation และ atelectasis โดยจะเด่นที่บริเวณ dependent lung zone ขณะที่บริเวณ non-dependent lung zone นั้นเนื้อปอดจะมีลักษณะใกล้เคียงปกติ จึงทำให้ส่วนของเนื้อปอดที่สามารถมี ventilation ได้นั้นลดลงเปรียบเทียบได้กับปอดของเด็ก (baby lung concept)[5]

การรักษาภาวะ ARDS

ในปัจจุบันนั้นยังไม่มียาเฉพาะที่มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ ARDS ส่วนใหญ่เป็นการรักษาแบบประคับประคองร่วมกับแก้ไขสาเหตุหรือปัจจัยกระตุ้นของการเกิดภาวะ ARDS ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักต้องใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจ ซึ่งการตั้งเครื่องช่วยหายใจตามปกตินั้นอาจทำให้เกิดภาวะ ventilator-induced lung injury (VILI) โดยทำให้เกิด barotrauma, atelectrauma และ biotrauma[6]

การรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจ (Ventilator Management)

1. Lung protective ventilation strategy คือ การตั้งเครื่องช่วยหายใจโดยใช้ tidal volume ในปริมาณจำกัดและควบคุม plateau pressure ไม่ให้สูงเกินไป เพื่อลดการเกิดภาวะ VILI ซึ่งการศึกษาที่เป็น randomized control study ขนาดใหญ่พบว่าการใช้ low tidal volume สามารถลดอัตราตายของผู้ป่วย ARDS ลงได้เมื่อเปรียบเทียบกับการตั้งเครื่องช่วยหายใจตามปกติ[8] ดังนั้นแนวทางการตั้งเครื่องช่วยหายใจคือ tidal volume 6 มล./กก. ของ predicted body weight และจำกัดค่า plateau pressure ไม่เกิน 28-30 ซม.น้ำ อย่างไรก็ตามวิธีนี้อาจทำให้ภาวะ oxygenation แย่ลง และค่า $PaCO_2$ เพิ่มสูงขึ้นได้ ซึ่งสามารถแก้ไขได้โดยการเพิ่มอัตราการหายใจได้ถึง 35 ครั้ง/นาที อย่างไรก็ตามถ้าเพิ่มอัตราการหายใจจนถึงขั้นดังกล่าวแล้วยังมีค่า $PaCO_2$ คั่งก็อาจยอมรับได้โดยรักษาระดับ pH ไม่ให้ต่ำจนเกินไป (permissive hypercapnia)[5]

2. Positive end-expiratory pressure (PEEP) การเพิ่ม PEEP จะช่วยให้ภาวะ oxygenation ดีขึ้น ผ่านกลไก alveolar recruitment ทำให้ shunt ลดลง[9] โดยมีประโยชน์มากในการรักษาผู้ป่วย ARDS อย่างไรก็ตามการใช้ high PEEP กับ low PEEP นั้นพบว่าไม่มีผลต่ออัตราตายของผู้ป่วย[10] แต่พบว่ากลุ่มที่ใช้ high PEEP นั้นจะมีค่า PaO_2/FiO_2 ratio ที่ดีกว่ากลุ่มที่ใช้ low PEEP และอาจช่วยลดอัตราตายในผู้ป่วย severe ARDS โดยการตั้งค่า PEEP ทำได้หลายวิธี ได้แก่

- Incremental PEEP titration
- Decremental PEEP titration
- FiO_2/PEEP table
- ตั้งค่า PEEP ให้สูงกว่า lower inflection point 2 ซม.น้ำจากการทำ pressure-volume curve

3. Lung recruitment maneuver เป็นการเพิ่ม transpulmonary pressure ให้สูงขึ้นชั่วคราวเพื่อให้มีการเปิดของถุงลมที่แฟบทำให้การแลกเปลี่ยนก๊าซดีขึ้น เกิด alveolar recruitment อย่างไรก็ตามยังไม่พบว่าช่วยลดอัตราตายของผู้ป่วย ARDS และผลของการทำ recruitment maneuver จะคงอยู่แค่ชั่วคราว แต่จำเป็นจะต้องตั้งค่า PEEP ที่เหมาะสมหลังจากการทำ recruitment

4. Pressure-controlled inverse-ratio ventilation (PC-IRV) คือการตั้ง inspiratory time ให้มากกว่าหรือเท่ากับ expiratory time เพื่อทำให้ mean airway pressure สูงขึ้น ภาวะ oxygenation ดีขึ้น อย่างไรก็ตามประโยชน์ที่ได้นั้นไม่มากนัก

5. Mechanical ventilation โหมดใหม่ๆ ในกรณีซึ่งใช้วิธีดังกล่าวข้างต้นแล้วยังไม่สามารถแก้ไขภาวะ refractory hypoxemia ได้ อาจพิจารณาใช้รูปแบบการช่วยหายใจวิธีใหม่ ได้แก่ airway pressure release ventilation (APRV) อย่างไรก็ตามการใช้รูปแบบการช่วยหายใจใหม่ยังไม่มีข้อมูลว่าช่วยลดอัตราตาย และพบว่าการใช้ high frequency oscillatory ventilation (HFOV) พบว่าอาจเพิ่มอัตราตายของผู้ป่วย ARDS ได้[12,13]

การรักษาโดยไม่ใช้เครื่องช่วยหายใจ (Nonventilatory Management)

1. Neuromuscular blocking agent (NMBA) การให้ยาหย่อนกล้ามเนื้อมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่ม patient-ventilator synchrony ลดงานในการหายใจ และ oxygen con-

sumption ทำให้ภาวะ oxygenation ดีขึ้น[14] จากข้อมูลการศึกษาพบว่าการให้ยา cisatracurium ในผู้ป่วย early severe ARDS (PaO_2/FiO_2 < 150, ภายใน 48 ชม.แรก) ช่วยลดอัตราตายที่ 90 วันและเพิ่ม ventilator-free day อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่เกิดกล้ามเนื้ออ่อนแรงมากขึ้นแต่อย่างใด[15]

2. Prone position การจัดท่าผู้ป่วยให้นอนคว่ำพบว่าช่วยทำให้ภาวะ oxygenation ของผู้ป่วย ARDS ดีขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น severe ARDS ซึ่งกลไกอธิบายคือ ทำให้เกิด alveolar recruitment การแลกเปลี่ยนก๊าซดีขึ้นเนื่องจากมี redistribution ไปยังส่วน dorsal มากขึ้น และลดการกดทับเนื้อปอดด้านซ้ายล่างจากหัวใจ[16] ข้อมูลจาก meta-analysis พบว่าการจัดท่านอนคว่ำช่วยลดอัตราตายในผู้ป่วย severe hypoxemic ARDS (PaO_2/FiO_2 < 100) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[7] อย่างไรก็ตามการจัดท่านอนคว่ำนี้จะต้องให้มีระยะเวลาที่นานเพียงพอจึงจะเห็นผลดังกล่าว และพบมีภาวะแทรกซ้อนค่อนข้างมากในกลุ่มผู้ป่วยที่จัดท่านอนคว่ำ

3. Conservative fluid management การให้สารน้ำในผู้ป่วย ARDS ที่มากเกินไปนั้น จะทำให้ hydrostatic pressure สูงขึ้น เกิดการรั่วของสารน้ำออกนอกหลอดเลือดเข้ามาอยู่ใน interstitium และ alveoli มากขึ้น เกิดภาวะ pulmonary edema มากขึ้นและภาวะ oxygenation แย่ลง[18] ดังนั้นแนวทางการให้สารน้ำในผู้ป่วย ARDS จึงควรใช้ conservative fluid strategy[19] โดยพยายามรักษาระดับค่า central venous pressure (CVP) < 8 มม.ปรอท หรือ pulmonary artery occlusion pressure (PAOP) < 12 มม.ปรอท ซึ่งถ้าค่าเกินกว่านี้ให้ให้ยาขับปัสสาวะ พบว่าสามารถทำให้ภาวะ oxygenation ดีขึ้น เพิ่ม ventilator-free day อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีผลต่ออัตราตาย อย่างไรก็ตามการใช้วิธีดังกล่าวนี้ผู้ป่วยจะต้องไม่มีภาวะความดันโลหิตต่ำหรือช็อค

4. Extracorporeal life support (ECLS) เช่น การทำ extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) พิจารณาใช้เป็นทางเลือกสุดท้ายในผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory hypoxemia ซึ่งแก้ไขด้วยวิธีการต่าง ๆ แล้วยังไม่ได้ผล

เอกสารอ้างอิง

1. Ferguson N, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. Intensive Care Med 2012;38:1573-82.
2. The ARDS definition task force. Acute respiratory distress syndrome - The Berlin definition. JAMA 2012; 307: doi:10.1001/jama 2012.5669.
3. Christie JD, Lanken PN. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: clinical features, management, and outcomes. In: Fishman AP, Alias JA, editors. Fishman's pulmonary diseases and disorders, 4th ed. New York:McGraw-Hill; 2008:2535-60.
4. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000;342:1334-49.
5. Fan E, Needham DM, Stewart TE. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. JAMA 2005;294:2889-96.
6. Maron-Gutierrez T, Pelosi P, Rocco PRM. Ventilator-induced lung injury. Eur Respir Mon 2012;55:1-18.
7. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Systemic review and meta-analysis. JAMA 2010; 303:865-73.
8. The acute respiratory distress syndrome network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000;342:1301-8.
9. Esan A, Hess DR, Raoof S, George L, Sessler CN. Severe hypoxemic respiratory failure. Part 1 - ventilation strategies. Chest 2010;137:1203-16.
10. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. JAMA 2010;303:865-73.
11. Kacmarek RM, Villar J. Lung recruitment maneuvers during acute respiratory distress syndrome: is it useful? Minerva Anestesiol 2011;77:85-9.
12. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013;368:795-805.
13. Young D, Lamb S, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013;368:806-13.
14. Raoof S, Goulet K, Esan A, Hess DR, Sessler CN. Severe hypoxemic respiratory failure: Part 2 - nonventilatory strategies. Chest 2010;137:1437-48.
15. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respi-

ratory distress syndrome. N Engl J Med 2010;363:1107-16.
16. Diaz JV, Brower R, Calfee C, Matthay MA. Therapeutic strategies for severe acute lung injury. Crit Care Med 2010;38:1644-50.
17. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, Polli F, Guérin C, Mancebo J. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. Minerva Anesthesiol 2010;76:448-54.
18. Calfee CS, Matthay MA. Nonventilatory treatemtns for acute lung injury and ARDS. Chest 2007;131:913-20.
19. Acute respiratory distress syndrome network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med 2006;354:2564-75.

24 Pulmonary Function Testing

เบญจมาศ ช่วยชู

การตรวจสไปโรเมตรีย์ (Spirometry)

เป็นการตรวจสมรรถภาพปอดพื้นฐานที่สำคัญที่ช่วยในการบอกถึงความผิดปกติของปอด โดยการวัดปริมาตร (volume) และอัตราการไหล (flow) ของอากาศที่หายใจเข้าออกจากปอด การตรวจสไปโรเมตรีย์ที่นำมาใช้ในทางคลินิกมากที่สุดคือวิธีที่เรียกว่า FVC maneuver ซึ่งจะให้ผู้ป่วยหายใจเข้าเต็มที่และเป่าออกให้เร็วและแรงจนสุดนานอย่างน้อย 6 วินาที ซึ่งสามารถนำมาสร้างเป็นกราฟได้ดัง**ภาพที่ 24.1**

การตรวจการตอบสนองต่อยาขยายหลอดลม (Reversibility Test)

จะทำกรณีมี obstruction เพื่อดู reversibility โดยทำการตรวจสไปโรเมตรีย์ก่อนให้ยาขยายหลอดลมหลังจากนั้นให้สูดยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น เช่น salbutamol 4 puff ผ่านทาง spacer หลังจากนั้น 15 นาที ตรวจสไปโรเมตรีย์ซ้ำ นำค่า FEV1 และ FVC ก่อนและหลังสูดยาขยายหลอดลมมาคำนวณดังตัวอย่าง

*Percent reversible =

$$\frac{\text{FEV1หลังสูดยา} - \text{FEV1ก่อนสูดยา} \times 100}{\text{FEV1ก่อนสูดยา}}$$

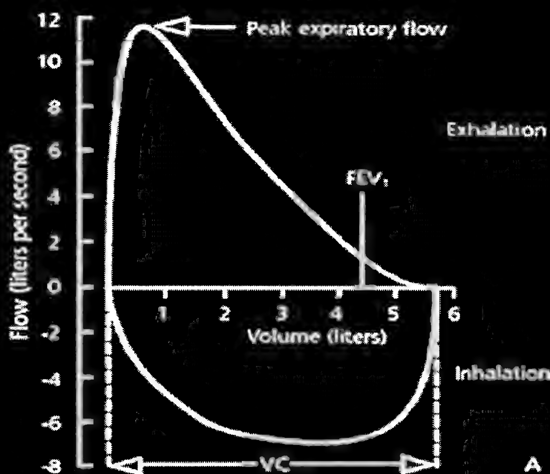
โดยถือว่ามี reversibility เมื่อค่าของ FEV1 หรือ FVC เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 12% และ อย่างน้อย 200 มล. ของค่าก่อนให้ยาขยายหลอดลม ซึ่งในผู้ป่วย asthma ส่วนใหญ่จะมี reversible airflow obstruction ขณะที่ผู้ป่วย COPD ส่วนใหญ่จะเป็น irreversible airflow obstruction

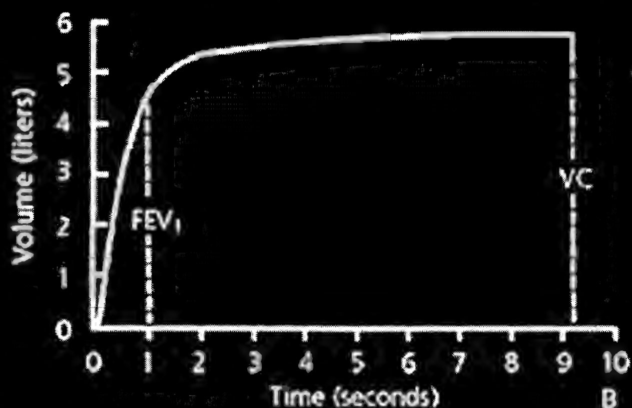
การแปลผลการตรวจสไปโรเมตรีย์

ควรดูกราฟ flow-volume curve ก่อนเพราะอาจช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค แล้วค่อยไปอ่านค่าต่างๆ ที่วัดได้ แบ่งความผิดปกติที่พบได้เป็น

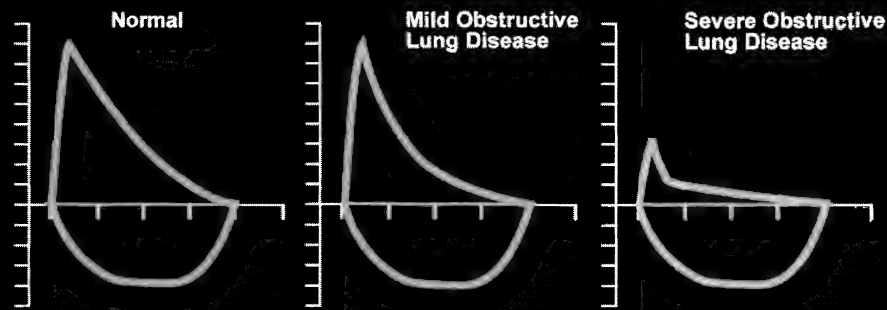
1. **Lower airway obstruction** จะเห็น flow-volume curve ช่วงหายใจออกมีลักษณะโค้งเว้าเข้า (concave shape) ยิ่งมี obstruction มากยิ่งโค้งเว้าเข้ามาก ดัง**ภาพที่ 24.2**
2. **Upper airway obstruction (UAO)** flow-volume loop มีลักษณะ plateau ดัง**ภาพที่ 24.3**

Plateau เกิดจากมีการลดลงของ flow อย่างมากโดยเฉพาะช่วงแรกที่เป็น effort dependence การที่มี variable UAO แสดงว่าหลอดลมที่มีการอุดกั้นยังมีการเปลี่ยนแปลงตามความดันที่มากระทำตามการหายใจเข้า-ออก โดย variable intrathoracic UAO จะมีการตีบแคบ

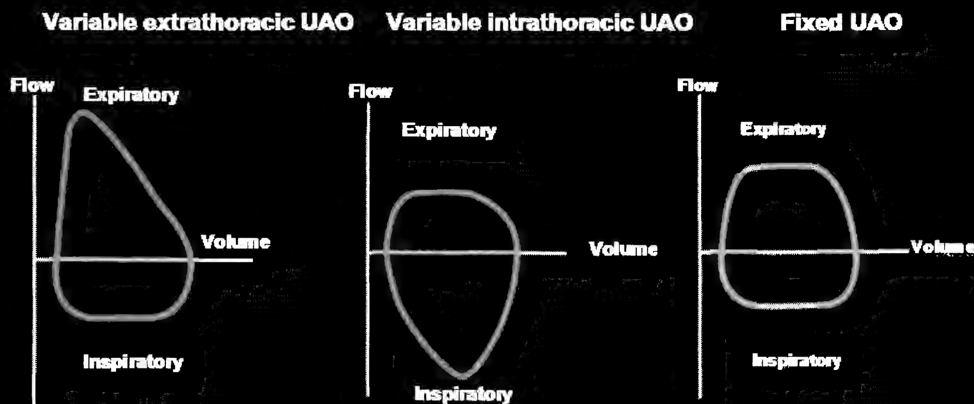




ภาพที่ 24.1 Flow-volume และ volume-time curve



ภาพที่ 24.2 Flow-volume curve ที่ปกติและที่เกิดจาก lower airway obstruction



ภาพที่ 24.3 Flow-volume curve ที่เกิดจาก upper airway obstruction

Chest

เฉพาะช่วงหายใจออก (expiration) และ variable extrathoracic UAO จะมีการตีบแคบของหลอดลมเห็นชัดช่วงหายใจเข้า (inspiration) โดยใช้ thoracic inlet เป็นจุดแบ่งของ intrathoracic และ extrathoracic UAO สำหรับ fixed UAO จะไม่มีคำว่า intrathoracic หรือ extrathoracic เนื่องจากไม่สามารถบอกตำแหน่งจาก flow-volume loop ได้ เพราะไม่มีเปลี่ยนแปลงตามหายใจเข้า-ออก จะเห็นมี flow ลดลงอย่างมากทั้งช่วงหายใจเข้าและหายใจออก โดยโรคหรือภาวะที่ทำให้เกิดภาวะ UAO ดัง**ตารางที่ 24.1**

3. Restriction ลักษณะ flow-volume curve จะมี slope ชันกว่าปกติโดยเฉพาะเมื่อความผิดปกติเกิดขึ้นในปอด (**ภาพที่ 24.4**)

การแปลผลการตรวจสไปโรเมตรีย์

อาศัยเกณฑ์การวินิจฉัย การจำแนกความรุนแรง และขั้นตอนการพิจารณาผลดัง**ตารางที่ 24.2, 24.3** และ**ภาพที่ 24.5**

1. Obstruction

ในทางปฏิบัติยังใช้ fixed ratio โดยมีค่า FEV1/FVC < 75% หรือถ้าเพศชายอายุ > 40 ปีหรือเพศหญิงอายุ > 50 ปี ใช้ค่า FEV1/FVC ≤ 70% ดัง**ภาพที่ 24.6**

2. Restriction

การตรวจสไปโรเมตรีย์พบ FVC ต่ำกว่าค่าปกติ (FVC < 80% predicted) อย่างไรก็ตาม FVC ต่ำได้ใน 3 ภาวะ คือ

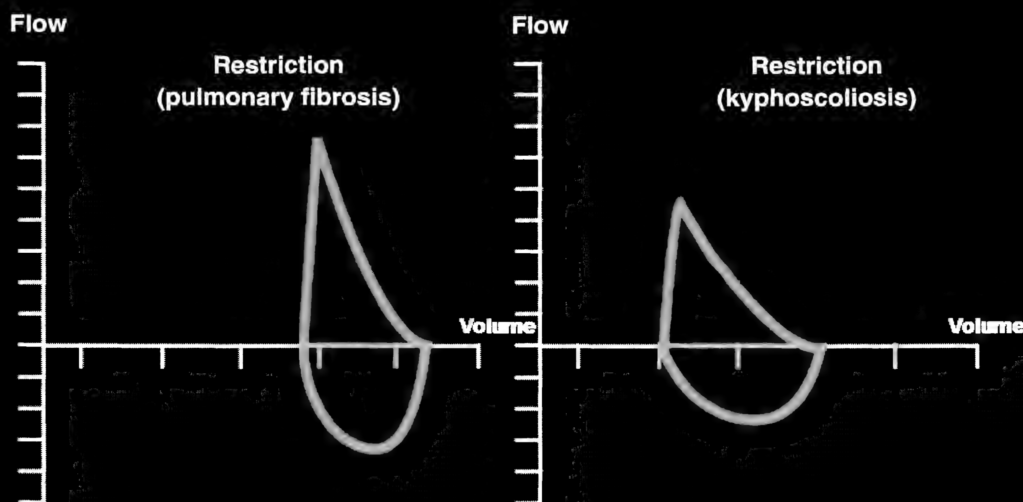
1. มี restriction จริง
2. เกิดจากมี moderate to severe obstruction
3. เทคนิคการตรวจไม่ถูกต้องโดยผู้ป่วยหายใจเข้าไม่เต็มที่หรือเป่าออกไม่หมด ซึ่งก่อนแปลผลต้องตัดสาเหตุสุดท้ายนี้ออกไปก่อนแล้ว ดังนั้นการตรวจพบ FVC ต่ำโดยที่ FEV1/FVC ปกติหรือสูงขึ้น น่าจะเกิดจากมี restriction มากที่สุด ซึ่งควรยืนยันการวินิจฉัยโดยการตรวจ lung volume พบมีค่า TLC ต่ำกว่าค่าปกติ

3. Mixed obstruction and restriction

การตรวจสไปโรเมตรีย์พบ FEV1/FVC < 75% และ FVC < 80% predicted ซึ่งควรจะยืนยัน restriction โดยการวัด TLC ว่าต่ำจริง (TLC < 80% predicted)

ตารางที่ 24.1 สาเหตุของ upper airway obstruction

Variable extrathoracic UAO	Variable intrathoracic UAO	Fixed UAO
• Vocal cord paralysis (unilateral) due to thyroid operation, tumor invading recurrent laryngeal nerve, amyotrophic lateral sclerosis, post-polio) • Neoplasm (primary hypopharyngeal or tracheal, metastatic from primary lesion in lung or breast) • Goiter • Tracheomalacia	• Tumor of lower trachea (below sternal notch) • Tracheomalacia • Mediastinal adenopathy • Wegener's granulmatosis or relapsing polychondritis	• Vocal cord paralysis with fixed stenosis • Fibrotic stricture (tracheal stenosis, subglottic stenosis) • Vocal cord dysfunction • Fixed neoplasm in central airway (at any level) • Large goiter • Foreign body



ภาพที่ 24.4 Flow-volume curve ที่เกิดจาก restriction

ตารางที่ 24.2 ชนิดของความผิดปกติและเกณฑ์ที่ใช้ในการแปลผลการตรวจสมรรถภาพปอด

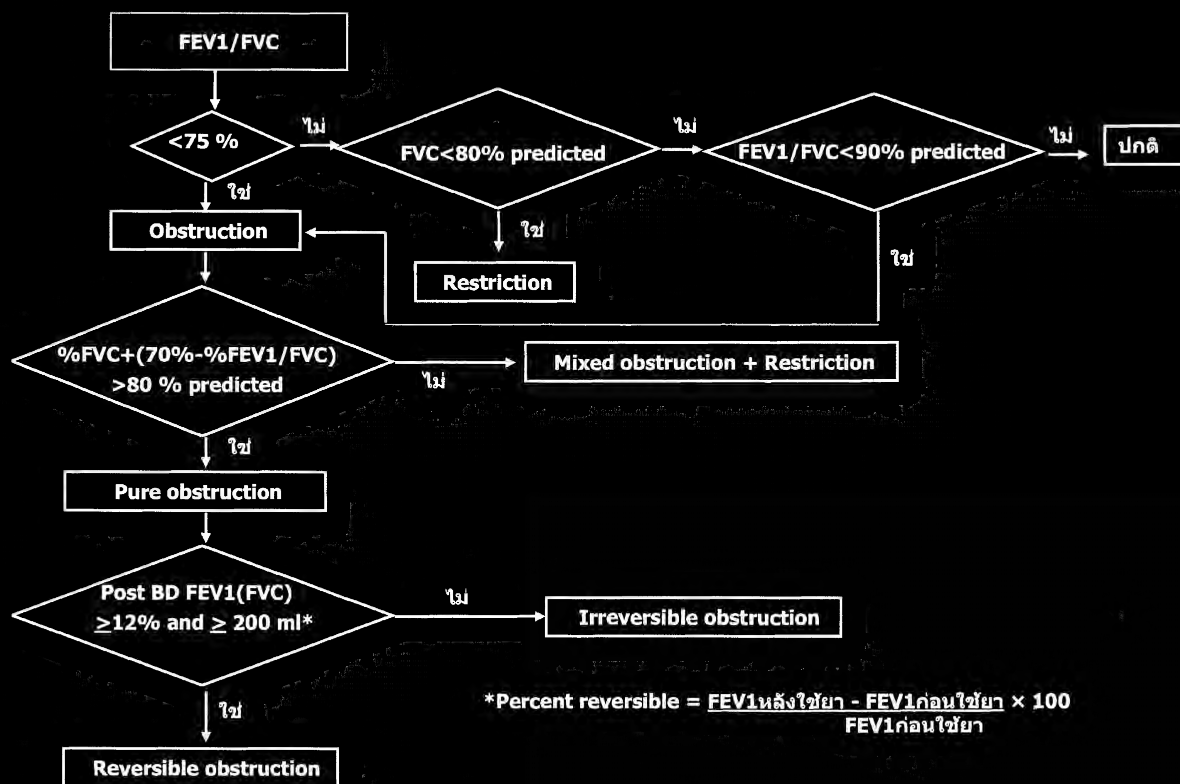
ความผิดปกติ	เกณฑ์การวินิจฉัย
Obstruction	FEV1/FVC < 5th percentile of predicted*
Restriction**	TLC < 5th percentile of predicted
Mixed defect	FEV1/FVC และ TLC < 5th percentile of predicted

* < 5th percentile of predicted หรือ lower limit of normal (LLN)

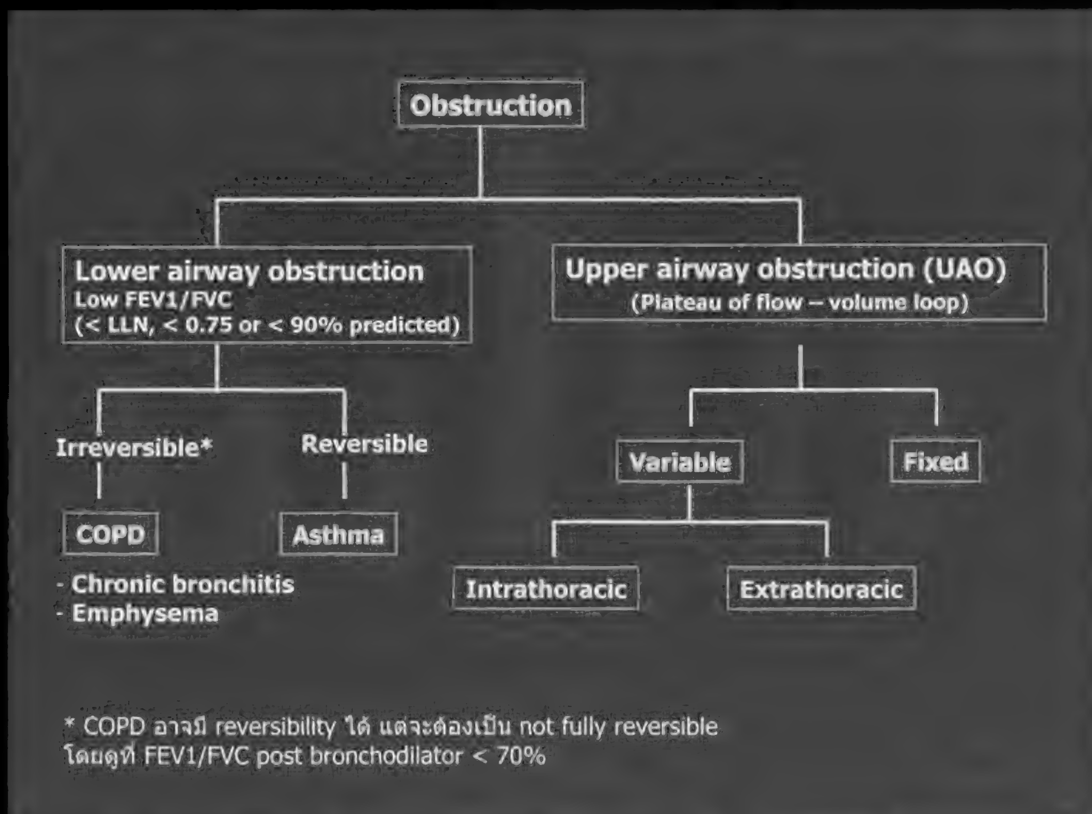
** การตรวจสไปโรเมตรีย์พบ FVC ต่ำควรยืนยันการมี restriction โดยการวัด TLC ถ้าสามารถทำได้

ตารางที่ 24.3 ระดับความรุนแรงของความผิดปกติ (ทั้ง restriction, obstruction หรือ mixed defect)

ระดับความรุนแรง	FEV1% predicted
Mild	> 70
Moderate	60 - 69
Moderately severe	50 - 59
Severe	35 - 49
Very severe	< 35



ภาพที่ 24.5 การแปลผลสไปโรเมตรีย์



ภาพที่ 24,6 การแปลตรวจสมรรถภาพปอดที่พบ obstruction

Chest

การตรวจวัดปริมาตรปอด (Lung Volume Measurement)

ส่งตรวจเพื่อยืนยันภาวะ restriction เมื่อผลการตรวจสไปโรเมตรีย์มีค่า FVC ต่ำกว่าค่าปกติ โดย restriction ต้องมีค่า TLC < 80% predicted

สำหรับภาวะ obstruction อาจส่งตรวจ lung volume เพื่อดู air trapping และ hyperinflation โดยที่ air trapping จะมีค่าของ RV/TLC > 40% แต่ TLC ปกติ ขณะที่ hyperinflation จะมีค่าของ RV/TLC > 40% และ TLC มากกว่าปกติ (TLC > 120% predicted) เช่นในผู้ป่วย COPD

พึงระลึกไว้ว่าการเพิ่มขึ้นของ RV/TLC ไม่ได้เกิดจาก air trapping เสมอไป อาจพบได้ในผู้ป่วย restriction โดยเฉพาะผู้ป่วย neuromuscular disease และ obesity

ปริมาตรปอดค่าอื่นที่อาจนำมาใช้ (**ภาพที่ 24.7**) ได้แก่

- ERV ซึ่งจะลดลงอย่างมากในผู้ป่วย obesity
- IC/TLC ซึ่งจะมีค่าต่ำในผู้ป่วย COPD จากภาวะ dynamic hyperinflation

การตรวจ Diffusing Capacity of Carbon Monoxide (DLCO)

เป็นการวัดความสามารถในการซึมผ่านของ CO จาก alveoli ผ่าน alveolar capillary membrane เข้าไปในเลือดและจับกับฮีโมโกลบิน (CO จับกับฮีโมโกลบินได้ดีกว่า O2 อย่างน้อย 200 เท่า) ถ้ามีความผิดปกติที่จุดใดจุดหนึ่งก็จะมีผลต่อค่า DLCO

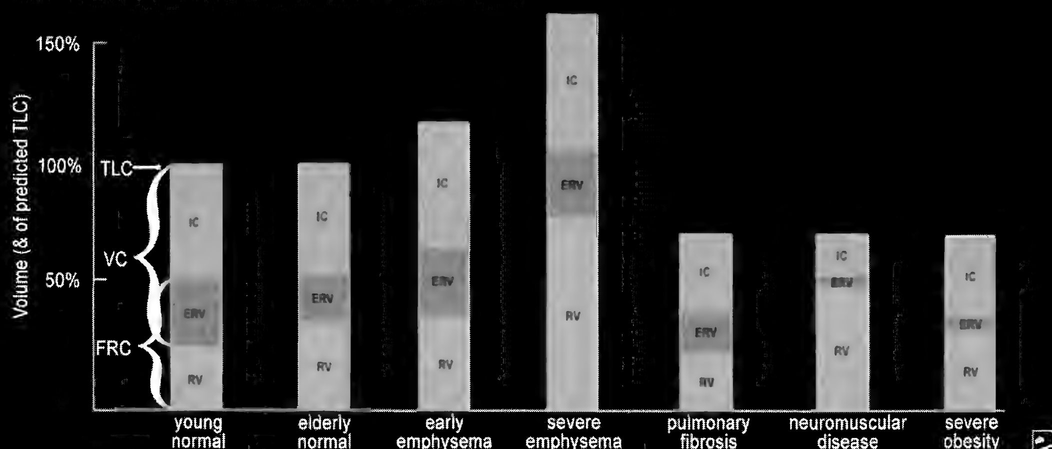
ในรายที่สงสัย restriction มักทำการตรวจ lung volume และ DLCO ร่วมกันเพื่อช่วยแยกภาวะ pulmonary restriction กับ extrapulmonary restriction โดยที่ pulmonary restriction จะมีค่า DLCO และ KCO (DLCO/VA) ลดลง ขณะที่ extrapulmonary restriction มีค่า DLCO ลดลงแต่ DLCO/VA ปกติหรืออาจสูงขึ้นได้ (VA = alveolar ventilation) ดัง**ภาพที่ 24.8**

การตรวจ Peak Expiratory Flow (PEF)

PEF เป็นค่าของ flow ที่สูงสุดจากการหายใจเข้าเต็มที่แล้วเป่าออกมาให้แรงสุด ถ้าดูจาก flow-volume จะเป็นจุดสูงสุด (**ภาพที่ 24.1**) ซึ่งค่าที่ได้จากการตรวจสไปโรเมตรีย์จะมีหน่วยเป็น ลิตร/วินาที แต่ถ้าได้จากการใช้ portable peak flow meter เช่น mini-Wright peak flow meter จะมีหน่วยเป็น ลิตร/นาที

ขั้นตอนการตรวจ

1. ยืนหรือนั่งก็ได้ แต่โดยทั่วไปนิยมทำในท่ายืน
2. ศีรษะไม่ก้มไม่เงย
3. ไม่ต้องใช้ nose clip
4. เลื่อนเข็มของเครื่องวัดไปที่ตำแหน่งศูนย์ทุกครั้ง

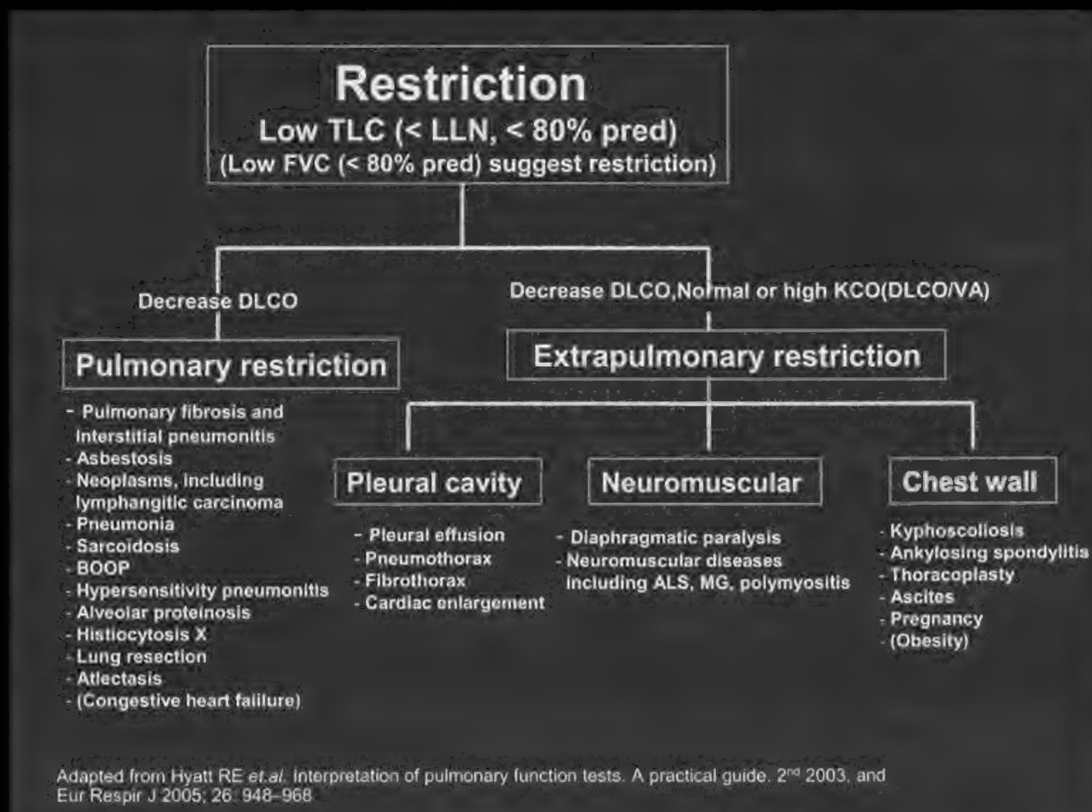


TLC (Total lung capacity) คือ ปริมาตรอากาศในปอดทั้งหมดหลังสูดหายใจเข้าเต็มที่
VC (Vital capacity) คือ ปริมาตรอากาศที่สูดหายใจเข้า-ออกจนสุด
FRC (Functional residual capacity) คือ ปริมาตรอากาศคงค้างในปอดขณะหายใจออกปกติ
IC (Inspiratory capacity) คือ ปริมาตรอากาศที่สามารถหายใจเข้าได้สุดหลังหายใจออกปกติ
ERV (Expiratory reserved volume) คือ ปริมาตรอากาศสำรองที่หายใจออกเพิ่มจากปกติจนเต็มที่
RV (Residual volume) คือ ปริมาตรอากาศที่คงเหลือในปอดหลังหายใจออกเต็มที่

ภาพที่ 24.7 ปริมาตรต่างๆ ของปอดในคนปกติและผิดปกติ

ตารางที่ 24.4 สาเหตุความผิดปกติของ DLCO

DLCO ต่ำกว่าปกติ (< 80 % predicted)	DLCO สูงกว่าปกติ (>120% predicted)
1. พื้นที่ในการแลกเปลี่ยนก๊าซลดลง • lung resection (DLCO ต่ำ, DLCO/VA ปกติ) • emphysema • bronchial obstruction 2. มีสารอยู่ใน alveoli ที่ไม่ใช่เลือด • pulmonary edema • alveolar proteinosis 3. มีการหนาตัวของ alveolar-capillary membrane • ILD เช่น IPF, connective tissue disease 4. โรคของหลอดเลือดปอด หรือมีการลดลงของปริมาณเลือดใน alveolar capillary bed • pulmonary hypertension • pulmonary vasculitis • pulmonary embolism • valsalva maneuver 5. CO จับกับฮีโมโกลบินได้น้อยลง • anemia, smoking (เพิ่ม CO-Hb) • ได้รับ O_2	1. มีเลือดอยู่ใน alveoli • alveolar hemorrhage (Hb จับ CO) 2. เพิ่ม blood volume ใน alveolar capillary bed • left to right cardiac shunt • early congestive heart failure • exercise • supine position • asthma • obesity • Muller maneuver 3. CO จับกับฮีโมโกลบินได้มากขึ้น • polycythemia • low PiO2 เช่น high altitude



ภาพที่ 24.8 การแปลตรวจสมรรถภาพปอดที่พบ restriction

5. หายใจเข้าจนสุดอย่างเร็วแต่ไม่ต้อง force และเป่าออกให้เร็วและแรงเต็มที่ แต่ไม่ต้องนานแบบการตรวจสไปโรเมตรีย์เพราะต้องการดูแค่ peak

6. ทำซ้ำอย่างน้อย 3 ครั้ง (ข้อ 4-5)

7. ค่าที่สูงสุดกับที่สูงรองลงมาควรต่างกันไม่เกิน40 ลิตร/นาที

8. การรายงานเลือกค่าสูงสุด

ประโยชน์ของ PEF ที่ใช้บ่อยคือ ช่วยในการวินิจฉัยโรคหืดกรณีที่ตรวจสไปโรเมตรีย์ไม่พบ reversible airflow obstruction โดยมีค่า PEF variability > 20%

$$\text{PEF variability} = \frac{(\text{PEF สูงสุด} - \text{PEF ต่ำสุด}) \times 100}{1/2\,(\text{PEF สูงสุด} + \text{PEF ต่ำสุด})}$$

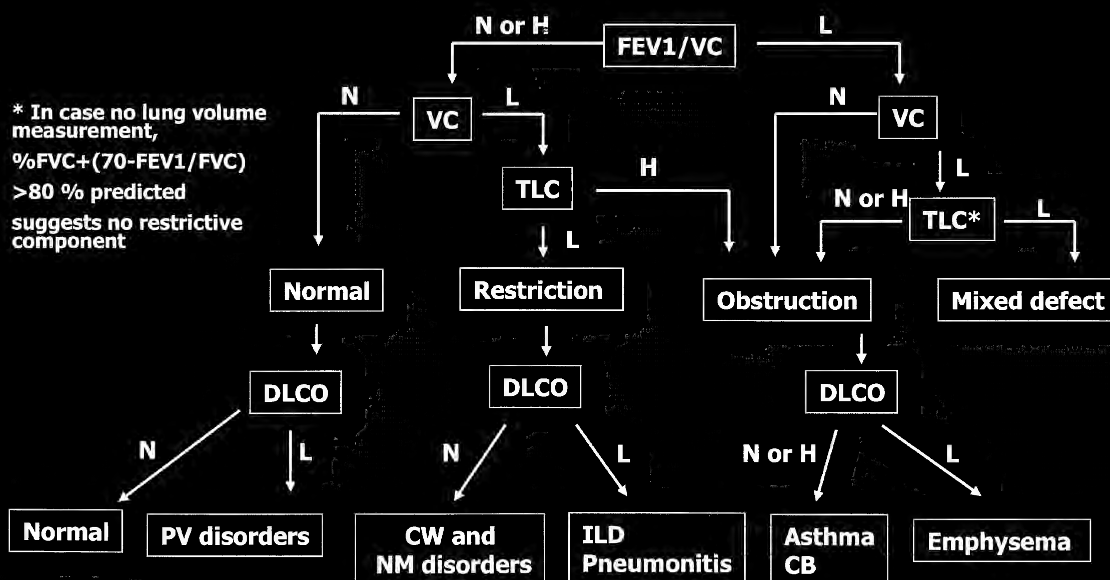
นอกจากนี้ยังใช้ในการประเมินความรุนแรงและการติดตามผลของรักษาโรคหืด

การตรวจความแข็งแรงของกล้ามเนื้อหายใจ (Respiratory Muscle Strength)

ได้แก่ การตรวจ maximal inspiratory pressure (MIP หรือ PImax) และ maximal expiratory pressure (MEP หรือ PEmax) โดย PImax เป็นการวัดความดันขณะหายใจเข้าเต็มที่หลังจากหายใจออกถึง RV หรือ FRC ในท่อที่ปิด และ PEmax เป็นการวัดความดันขณะหายใจออกเต็มที่หลังจากหายใจเข้าถึง TLC ในท่อที่ปิด ซึ่งจะทำการตรวจในผู้ป่วยที่สงสัยมี neuromuscular disorder โดยจะพบมีการลดลงของ PImax และ PEmax ก่อนการตรวจพบความผิดปกติอื่นๆ เช่น MVV, FVC หรือ TLC

PImax มีเครื่องหมาย (-) และ PEmax มีเครื่องหมาย (+) ตามทิศทางของความดันที่วัดได้ ค่าปกติของ PImax และ PEmax ขึ้นกับเพศ อายุ เชื้อชาติ เกณฑ์ปกติในเพศชาย ได้แก่ PImax มากกว่า -70 ซม.น้ำ และ PEmax มากกว่า +90 ซม.น้ำ และในเพศหญิง ได้แก่ PImax มากกว่า -35 ซม.น้ำ และ PEmax มากกว่า +50 ซม.น้ำ เป็นต้น ผู้ป่วยที่มีค่า PEmax น้อยกว่า +40 ซม.น้ำ จะไอไม่ได้ประสิทธิภาพ สำหรับผู้ป่วยที่เตรียมจะหย่าเครื่องช่วยหายใจพบว่าถ้าค่า PImax มากกว่า -20 ซม.น้ำ และ PEmax มากกว่า +50 ซม.น้ำ มีโอกาสหย่าเครื่องได้สำเร็จ แต่ต้องอาศัยการประเมินอย่างอื่นร่วมด้วย

สำหรับผู้ป่วยที่มี bilateral diaphragmatic weakness จะมีค่าของ PImax ต่ำ โดยที่ค่าของ PEmax ยังปกติได้ และจะมีค่า FVC ท่านอนน้อยกว่าท่านั่งอย่างน้อย 20% (คนปกติต่ำกว่าได้ประมาณ 5-10%) โดยเฉพาะถ้าลด



PV = pulmonary vascular; CW = chest wall; NM = neuromuscular;
ILD = interstitial lung diseases; CB = chronic bronchitis
H = high; N = normal; L = low

Adapted from Eur Respir J 2005;26:948-968

ภาพที่ 24.9 สรุปการแปลผลตรวจสมรรถภาพปอด

ลงมากกว่า 30% ถือว่ามี severe diaphragmatic weakness

สรุปการแปลผลการตรวจสมรรถภาพปอด

เมื่อนำผลจากการตรวจทั้งหมดมาประมวลเข้าด้วยกันแล้ว สามารถจำแนกกลุ่มโรคระบบการหายใจได้ดัง **ภาพที่ 24.9**

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. American Thoracic Society/ European Respiratory Society Task Force. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005; 26:319-38.
2. American Thoracic Society/ European Respiratory Society Task Force. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005;26:948-68
3. นิธิพัฒน์ เจียรกุล. การตรวจสมรรถภาพปอด. ตำราโรคระบบการหายใจ. กรุงเทพฯ: 2550.
4. Hyatt RE, Scanlon PD, Nakamura M. Interpretation of pulmonary function tests. A practical guide. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

25 Mechanical Ventilation

ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร

บทนำ

การตั้งเครื่องช่วยหายใจ (mechanical ventilation) มีวัตถุประสงค์เพื่อแก้ไขภาวะการหายใจล้มเหลวของผู้ป่วย และป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการตั้งเครื่องที่ไม่เหมาะสม เช่น patient-ventilator asynchrony, ventilator-induced lung injury (VILI) เป็นต้น ซึ่งพยาธิสภาพและพยาธิสรีรวิทยาของโรคระบบการหายใจแต่ละโรคมีความแตกต่างกัน แพทย์จึงจำเป็นต้องทราบการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาและสรีรวิทยาของกลุ่มโรคต่างๆ เพื่อจะตั้งเครื่องช่วยหายใจได้เหมาะสมกับผู้ป่วยมากที่สุดโดยไม่เกิดภาวะแทรกซ้อน

ค่าตัวแปรพื้นฐานในการตั้งเครื่องช่วยหายใจ

- Tidal volume (VT; มล.)
- อัตราการหายใจ (respiratory rate; ครั้งต่อนาที)
- Inspiratory time และ expiratory time (วินาที)
- Peak inspiratory flow rate (ลิตร/นาที) และ flow pattern (square waveform, decelerating waveform และ sinusoidal waveform) กรณีที่เป็น volume control ventilation
- Fraction of inspired oxygen (FiO_2)
- Positive end expiratory pressure (PEEP; ซม.น้ำ)
- Sensitivity

Acute Lung Injury และ Acute Respiratory Distress Syndrome

ลักษณะทางคลินิกของ acute lung injury (ALI) และ acute respiratory distress syndrome (ARDS) จะเหมือนกันแต่ ARDS จะมีภาวะ hypoxemia ที่รุนแรงกว่า[1] ทั้งสองภาวะนี้มีสาเหตุจากการมีโรคหรือภาวะที่กระตุ้นกลไกการอักเสบของร่างกายให้เกิดการทำลายของถุงลมปอด (diffuse alveolar damage, **ตารางที่ 25.1**) คือเกิด alveolar epithelial injury และ capillary endothelial injury เกิดการรั่วของสารน้ำจาก pulmonary capillary เข้าสู่ pulmonary interstitial space และถุงลมทำให้เกิดภาวะ pulmonary edema นอกจากนี้ยังมีความผิดปกติของ surfactant ในถุงลมทำให้เกิด atelectasis ร่วมด้วย ความสามารถในการขยายตัวของปอด (lung compliance) ลดลงและเกิด ventilation/perfusion (V/Q) mismatch ทำให้เกิดภาวะ hypoxemia พยาธิสภาพที่เกิดขึ้นจะไม่กระจายเท่ากันทั่วทั้งปอดโดยมีเนื้อปอดที่ยังปกติเหลืออยู่แต่มีปริมาณน้อย การรักษาภาวะ hypoxemia โดยตั้งเครื่องช่วยหายใจที่ไม่เหมาะสมจะทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ VILI ได้โดยปอดส่วนที่ยังปกติและบริเวณที่มี small airway collapse มีโอกาสเกิด alveolar overdistension เกิด volutrauma และ barotrauma ได้มากกว่า และปอดบริเวณที่มี atelectasis (alveolar collapse) จะมีโอกาสเกิด atelectrauma ได้จากการที่ถุงลมที่แฟบเปิด-ปิดหลายๆ ครั้งทำให้เกิด shearing force ต่อถุงลมข้างเคียง

การรักษา ALI/ARDS ที่สำคัญ คือ

1. รักษาสาเหตุนำของ ALI/ARDS
2. Maintain hemodynamic และการให้สารน้ำอย่างเหมาะสม

ตารางที่ 25.1 สาเหตุของ ALI และ ARDS

Direct lung injury	• Pneumonia • Aspiration • Pulmonary contusion • Inhalation injury • Near-drowning • Reperfusion pulmonary edema: post-embolectomy, post-lung transplantation, post-cardiopulmonary bypass
Indirect lung injury	• Severe sepsis • Severe trauma • Hyperperfusion • Acute pancreatitis • Drug overdose

3. แก้ไขภาวะ hypoxemia โดยการตั้งเครื่องช่วยหายใจที่เหมาะสม และอาจจำเป็นต้องใช้วิธีการรักษาอื่นร่วมด้วย เช่น prone position, คอร์ติโคสเตียรอยด์, ไนตริกออกไซด์แบบสูด และ surfactant therapy เป็นต้น

การตั้งเครื่องช่วยหายใจที่เหมาะสมในผู้ป่วย ARDS[2,3]

1. Mode of mechanical ventilator (control หรือ assist control ventilation) สำหรับ conventional mode ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดที่สามารถสรุปได้ว่า pressure control ventilation จะได้ผลการรักษาดีกว่า volume control ventilation

2. การเพิ่ม FiO_2 เพื่อแก้ไขภาวะ hypoxemia ของผู้ป่วย แต่การให้ของออกซิเจนในความเข้มข้นระดับสูงอาจทำให้เสี่ยงต่อ oxygen toxicity ได้ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องใช้การตั้งค่าเครื่องช่วยหายใจอื่นเพื่อช่วยแก้ไขภาวะ hypoxemia ของผู้ป่วยร่วมด้วย และลดระดับของ FiO_2 ลงมาให้อยู่ในระดับที่ปลอดภัย

3. Lung protective ventilation strategy โดยการใช้ low tidal volume และควบคุมไม่ให้ plateau airway pressure เกิน 30 ซม.น้ำมีหลายการศึกษาที่สนับสนุนว่าการใช้ low tidal volume (6 มล./กก. ของ ideal body weight) สามารถลดอัตราตายของผู้ป่วย ARDS ได้[4] โดยการใช้ tidal volume ขนาดน้อยนั้นจะช่วยลดโอกาสเกิด volutrauma และ barotrauma จากภาวะ alveolar overdistension ดังการศึกษาของ ARDS Network (**ตารางที่ 25.2**)[5]

4. การตั้ง positive end expiratory pressure (PEEP) ที่เหมาะสม PEEP ทำให้ปริมาตรปอดเพิ่มมากขึ้นโดยเฉพาะช่วงสิ้นสุดการหายใจออก (functional residual capacity; FRC) ทำให้ถุงลมที่แฟบนั้นเปิดออกและลด intrapulmonary shunt ทำให้ภาวะ hypoxemia ดีขึ้นได้ ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษายืนยันชัดเจนว่าการใช้ PEEP ในระดับสูงจะสามารถลดอัตราตายของผู้ป่วย ALI/ARDS ได้ แต่ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง (severe lung injury) มีแนวโน้มว่าการใช้ PEEP ในระดับสูงอาจช่วยลดอัตราตายได้[6] แนวทางการหาระดับ PEEP ที่เหมาะสมทำได้หลายวิธี ได้แก่

4.1 PEEP titration

- *Incremental PEEP* โดยการเพิ่มระดับ PEEP ขึ้นทีละ 1-2 ซม.น้ำทุก 15-30 นาทีและติดตามการเปลี่ยนแปลงของ respiratory system compliance และ oxygenation รวมทั้งเฝ้าติดตามระดับความดันโลหิตหรือ cardiac output ด้วยเนื่องจากอาจเกิดความดันโลหิตต่ำหรือหัวใจเต้นผิดจังหวะได้
- *Decremental PEEP* โดยการตั้ง PEEP ในระดับสูงก่อนแล้วค่อยๆ ลด PEEP ลงทีละ 1-2 ซม.น้ำ ทุก 15-30 นาที และติดตามการเปลี่ยนแปลงของ respiratory system compliance และ oxygenation โดยทั่วไปการตั้ง PEEP โดยวิธีนี้มักทำภายหลังจากการทำ recruitment maneuver (ดูข้อ 5) เช่น หลังจาก recruitment แล้วจะลดระดับ PEEP ลงมาที่ 20 ซม.น้ำ จากนั้นค่อยๆ ลดลงทีละ 1-2 ซม.น้ำ จนได้ระดับ PEEP ที่ต้องการ จึงทำ recruitment maneuver ซ้ำอีกครั้งหนึ่งและลดระดับ PEEP ลงมาให้อยู่เหนือ

ตารางที่ 25.2 Lung protective ventilation (ARDS Network protocol)[5]

คำนวณ predicted ideal body weight (PBW)	เพศชาย = 50 + 5.42 [ส่วนสูง (ซม.) - 60] เพศหญิง = 45.5 + 5.42 [ส่วนสูง (ซม.) - 60]
Ventilator mode	Volume cycle, assist control mode
Tidal volume	เริ่มต้น 8 มล./กก. PBW ลดลงเหลือ 6 มล./กก. ใน 2-4 ชม. เป้าหมายของ inspiratory plateau pressure คือน้อยกว่า 30 ซม.น้ำ
Oxygenation	เป้าหมายของ PaO_2 = 55-80 มม. ปรอท หรือ pulse oximetry oxygen 88-95% ใช้ PEEP ขนาดเหมาะสมและให้ระดับของ $FiO_2 \leq 0.6$
อัตราการหายใจและการควบคุมภาวะเลือดเป็นกรด	เป้าหมายของ pH = 7.30-7.40 ถ้า pH < 7.30 ให้เพิ่มอัตราการหายใจ แต่ไม่ควรเกิน 35 ครั้ง/นาที ถ้า pH < 7.30 และอัตราการหายใจ 35 ครั้ง/นาทีแล้ว ให้ให้ไบคาร์บอเนตทางหลอดเลือดดำ

Chest

ตารางที่ 25.3 PEEP table[4]

FiO_2	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	20-24

ระดับ PEEP ที่หาได้ประมาณ 2 ซม.น้ำ[7]

4.2 การใช้ PEEP table (ตารางที่ 25.3)[4]

4.3 ใช้ pressure-volume curve โดยเลือกหาระดับ PEEP ที่เหมาะสมซึ่งจะสูงกว่าตำแหน่ง lower inflection point (LIP) 1-2 ซม.น้ำ

4.4 การหาระดับ PEEP โดยวิธีอื่นๆ เช่น การใช้ค่า stress index[8], esophageal pressure monitoring[9] เป็นต้น

5. Recruitment maneuver[7] การใช้ PEEP นั้นอาจไม่สามารถเปิดถุงลมบางส่วนได้ การทำ recruitment maneuver อาจช่วยให้ถุงลมที่แฟบอยู่ขยายออก ซึ่งจะช่วยเพิ่มระดับ PaO_2 ได้ทันที แต่จากหลายการศึกษาพบว่าวิธีการนี้ไม่มีผลต่ออัตราตาย[7] จึงยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนการใช้ recruitment maneuver ในผู้ป่วย ARDS ทุกราย ผู้ป่วยที่อาจได้ประโยชน์ ได้แก่ ผู้ป่วย ARDS ที่ไม่ได้มีสาเหตุจากพยาธิสภาพในปอด และผู้ป่วยที่เกิด ARDS ไม่เกิน 72 ชม. ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการทำ recruitment maneuver ที่เป็นมาตรฐาน อาจทำได้หลายวิธีดังนี้[10]

5.1 Sustained-inflation method เป็นวิธีที่ใช้เป็นส่วนใหญ่ในทางปฏิบัติ[11]

- *High-level of continuous positive airway pressure (CPAP)*[12] โดยการตั้งเครื่องช่วยหายใจให้เป็น CPAP mode แล้วตั้งระดับ CPAP 35-60 ซม.น้ำ นานประมาณ 30-40 วินาที
- *Pressure control ventilation with high peak and end-expiratory pressure*[13] โดยการตั้งเครื่องช่วยหายใจเป็น PCV mode และตั้ง inspiratory plateau pressure 45 ซม.น้ำ, PEEP 5 ซม.น้ำ, อัตราการหายใจ 10 ครั้ง/นาที และ I:E ratio เท่ากับ 1:1 นานเป็นเวลา 2 นาที

5.2 การเพิ่ม airway pressure เป็นระยะเวลาสั้นๆ เช่น การทำ intermittent sigh 1-3 ครั้ง/นาทีที่ระดับ inspiratory plateau pressure 45 ซม.น้ำ

5.3 วิธีอื่นๆ ที่ใช้ในบางการศึกษา เช่น incremental-PEEP/fixed-driving-pressure method[14], prolonged recruitment maneuver[15] เป็นต้น

ภาวะแทรกซ้อนของการทำ recruitment maneuver ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ, cardiac output ลดลง, เพิ่มความดันในสมอง, patient-ventilator asynchrony และ pneumothorax

6. Inverse ratio ventilation (IRV) และ permissive hypercapnia[16]

เนื่องจากพยาธิสภาพในปอดของ ARDS อาจกระจายไม่เท่ากันทั่วทั้งปอด การเพิ่ม inspiratory time อาจช่วยให้ลมผ่านเข้าไปในถุงลมที่ยังแฟบอยู่ได้มากขึ้น และแก้ไข hypoxemia ของผู้ป่วยได้ การทำ IRV คือการเพิ่ม inspiratory time ให้เท่ากับหรือมากกว่า expiratory time แต่ก็ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนในการลดอัตราตาย ข้อจำกัดของ IRV คือ ผู้ป่วยจะมีโอกาสเกิด air trapping และเสี่ยงต่อ barotrauma มากขึ้น รวมทั้งผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยา sedative และ/หรือ muscle relaxant ร่วมด้วยเสมอ นอกจากนี้ยังทำให้เกิดภาวะ respiratory acidosis ได้มากขึ้น โดยอาจจำเป็นต้องยอมรับ permissive hypercapnia

Permissive hypercapnia คือการยอมรับค่า $PaCO_2$ ที่สูงกว่าปกติโดยอาจมีภาวะ respiratory acidosis ร่วมด้วย โดยให้ผู้ป่วยมี oxygenation ที่เพียงพอและ pH ในเลือดมากกว่า 7.20 ซึ่งควรให้ระดับของ $PaCO_2$ เพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ (ไม่เกิน 10 มม.ปรอท/ชม.) และใช้วิธีการอื่นเพื่อลดการสร้าง CO_2 ในร่างกาย เช่น การให้ยา sedation และ/หรือ muscle relaxant การลดไข้ เป็นต้น แต่หาก pH ในเลือดต่ำกว่า 7.2 ควรให้ไบคาร์บอเนตทางหลอดเลือดดำร่วมด้วย ข้อห้ามของ permissive hypercapnia ได้แก่ ภาวะความดันในสมองสูง, acute stroke, severe pulmonary hypertension, กล้ามเนื้อหัวใจตาย, ผู้ป่วยตั้งครรภ์ หรือผู้ป่วยที่ได้รับยา beta-blocker เป็นต้น

สรุปการตั้งเครื่องช่วยหายใจในผู้ป่วย ALI/ARDS ดัง **ตารางที่ 25.4**

Obstructive Lung Disease

ผู้ป่วยวิกฤตในกลุ่มโรคนี้ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) และหอบหืดเฉียบพลันรุนแรง (status asthmaticus) พยาธิสรีรวิทยาที่สำคัญคือการเกิด dynamic hyperinflation และในผู้ป่วย COPD มัก

ตารางที่ 25.4 สรุปพยาธิสรีรวิทยาและการตั้งเครื่องช่วยหายใจในผู้ป่วย ALI/ARDS

พยาธิสรีรวิทยาของ ALI / ARDS	ผลเสียที่เกิดขึ้น	การแก้ไขโดยตั้งเครื่องช่วยหายใจ
Alveolar epithelial injury และ capillary endothelial injury	Pulmonary edema Lung compliance ลดลง V/Q mismatch	เพิ่ม FiO_2 Lung protective ventilation strategy Ventilator mode อื่นๆ เช่น HFOV, APRV หรือ ECMO
คุณสมบัติและการสร้างสาร surfactant ผิดปกติ	Atelectasis	การตั้ง PEEP ที่เหมาะสม Recruitment maneuver

HFOV, high frequency oscillatory ventilation; APRV, airway pressure release ventilation; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation

มีปัญหาที่กล้ามเนื้อช่วยหายใจและการแลกเปลี่ยนก๊าซผิดปกติร่วมด้วย

Dynamic hyperinflation เกิดจากมีแรงต้านทานในหลอดลมสูงขึ้นจากเยื่อบุหลอดลมหนาบวมจากการอักเสบเสมหะคั่งค้าง และการหดเกร็งของผนังหลอดลม โดยเฉพาะในผู้ป่วย COPD จะมี elastic recoil ลดลง ต้องใช้เวลาให้ลมไหลออกจากถุงลมนานขึ้น และหากผู้ป่วยหายใจเร็วทำให้ expiratory time สั้นจึงมีลมค้างในถุงลมมากขึ้นและเกิดแรงดันปอดในช่วงหายใจออกมากขึ้น เรียกแรงดันนี้ว่า auto-PEEP หรือ intrinsic PEEP ซึ่งมีผลเสียตามมาได้แก่ barotrauma มากขึ้น, increased work of breathing, patient-ventilator asynchrony และ ความดันโลหิตต่ำ เป็นต้น การแลกเปลี่ยนก๊าซที่ผิดปกติทำให้เกิดภาวะ hypoxemia ซึ่งกลไกเกิดจาก V/Q mismatch และ hypercapnia จากการมี alveolar hypoventilation และการทำงานของกล้ามเนื้อหายใจที่ผิดปกติ

การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่มีอาการรุนแรงอาจจำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ เช่น noninvasive ventilation (NIV) และ invasive positive pressure ventilation เป้าหมายของการตั้งเครื่องช่วยหายใจคือเพื่อแก้ไขภาวะ hypoxemia และ dynamic hyperinflation โดยต้องป้องกันไม่ให้เกิด VILI และ patient-ventilator asynchrony

1. Mode of mechanical ventilator ควรเลือกใช้ control หรือ assist-control ผู้ป่วยหอบหืดระยะแรกแนะนำให้ใช้ volume control เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีแรงต้านทานในหลอดลมไม่คงที่ หากใช้ pressure control จะทำให้ผู้ป่วยได้ tidal volume ไม่คงที่ในแต่ละช่วงเวลาของโรค คือ ในช่วงแรกที่ยังมีแรงต้านทานในหลอดลมสูงจะทำให้เกิดภาวะ hypoventilation ได้จาก tidal volume ที่น้อยเกินไป แต่เมื่อให้ยาขยายหลอดลมหรือคอร์ติโคสเตียรอยด์แล้วแรงต้านทานในหลอดลมลดลง จะเกิดภาวะ hyperventilation และเสี่ยงต่อ barotrauma ได้[17] หากไม่ได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด

2. การป้องกันและแก้ไขภาวะ dynamic hyperinflation และ intrinsic PEEP[16] ควรตั้งเครื่องช่วยหายใจโดยให้ tidal volume 5-8 มล./กก.) และอัตราการหายใจ 8-10 ครั้ง/นาที เนื่องจากการให้ tidal volume หรืออัตราการหายใจที่สูงเกินไปเพื่อรักษาระดับ $PaCO_2$ ให้ปกติอาจทำให้ภาวะ dynamic hyperinflation แย่ลง ดังนั้นในบางกรณีจึงอาจจำเป็นต้องให้มี permissive hypercapnia นอกจากนี้ควรเพิ่ม expiratory time โดยหากใช้ volume control ทำได้โดยการเพิ่ม inspiratory flow rate (80-100 ลิตรต่อนาที) และใช้ square wave form หากใช้ pressure control ทำได้โดยการลด inspiratory time และให้ I:E ratio ประมาณ 1:4-5

ปัญหาที่มักพบในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ มี peak airway pressure สูงซึ่งจะเป็นผลจากแรงต้านทานในหลอดลมสูง แต่ค่า peak airway pressure ที่สูงนั้นจะไม่บอกถึงการเกิด dynamic hyperinflation และไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด barotrauma ดังนั้นค่าที่ควรเฝ้าติดตามคือ plateau pressure ไม่ควรเกิน 30 ซม.น้ำซึ่งค่านี้จะบอกถึง alveolar overdistension และความเสี่ยงต่อ barotrauma ได้ดีกว่าเนื่องจากแรงต้านทานในหลอดลมไม่มีผลต่อ plateau pressure

สรุปการตั้งเครื่องช่วยหายใจในผู้ป่วย obstructive lung disease ใน **ตารางที่ 25.5**

Bronchopleural Fistula

เป็นภาวะที่มีลมรั่วจากเนื้อปอดตลอดเวลา ซึ่งในผู้ป่วยวิกฤตนั้นมักเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับ positive pressure ventilation จนเกิด barotrauma หรือ volutrauma หรือจากภาวะแทรกซ้อนจากหัตถการ เช่น central venous

ตารางที่ 25.5 สรุปพยาธิสรีรวิทยาและการตั้งเครื่องช่วยหายใจในผู้ป่วย obstructive lung disease

พยาธิสรีรวิทยา	ผลเสียที่เกิดขึ้น	การแก้ไขโดยตั้งเครื่องช่วยหายใจ
ผนังของเยื่อบุหลอดลมหนาตัวขึ้น, สูญเสีย elastic recoil และเสมหะมาก	Airway resistance เพิ่มขึ้น	การให้ยาขยายหลอดลม และ/หรือ คอร์ติโคสเตียรอยด์
Dynamic hyperinflation	มีโอกาสเกิด barotrauma เพิ่มขึ้น	ตั้ง VT ไม่ให้มากเกินไป คือ ประมาณ 5-8 มล./กก. โดยให้ plateau pressure ไม่เกิน 30 ซม.น้ำ
	Intrinsic PEEP	ตั้ง external PEEP ให้เหมาะสมคือ ประมาณร้อยละ 80 ของ intrinsic PEEP
	Work of breathing เพิ่มมากขึ้น	เพิ่ม expiratory time ให้ยาวพอและอัตราการหายใจไม่มากเกินไป (8-12 ครั้งต่อนาที)
	Patient-ventilator asynchrony เช่น ineffective triggering และ expiratory asynchrony	อาจจำเป็นต้องพิจารณาการให้ยา sedative และ/หรือ muscle relaxant เมื่อมีข้อบ่งชี้
V/Q mismatch	Hypoxemia	ปรับ FiO_2 ให้ระดับ $SpO_2 \geq 92\%$ แต่ในผู้ป่วยที่มี CO_2 ในเลือดคั่งเรื้อรังต้องระวังไม่ให้ FiO_2 สูงเกินไป
Alveolar hypoventilation	Hypercapnia	แก้ไข dynamic hyperinflation และ intrinsic PEEP

catheter placement, thoracentesis เป็นต้น

ภาวะ bronchopleural fistula มีผลเสียหลายประการ[18-20] โดยเฉพาะทำให้ผู้ป่วยเสีย effective tidal volume และ PEEP ทางรูรั่วเนื่องจากเป็นตำแหน่งที่มีแรงต้านทานต่ำ ร่วมกับทำให้ปอดไม่ขยายตัว ซึ่งทำให้มีผลต่อทั้ง ventilation และ oxygenation ของผู้ป่วย

การรักษาภาวะนี้ ได้แก่ การใส่สายระบายทรวงอก[19] หากรูรั่วไม่ปิดอาจต้องปิดรูรั่วโดยการส่องกล้อง[20] หรือการผ่าตัด[20] กรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ แพทย์จำเป็นต้องตั้งเครื่องช่วยหายใจอย่างเหมาะสมเพื่อลดปริมาณลมรั่วผ่านทาง bronchopleural fistula ดังนี้

1. Mode of mechanical ventilator mode ที่ดีที่สุดคือให้ผู้ป่วยหายใจเอง แต่หากจำเป็นต้องใช้ positive pressure ventilation ควรเลือกเป็น control หรือ assist-control โดยหลีกเลี่ยงการใช้ pressure supported ventilation (PSV) เนื่องจาก PSV เป็น flow-cycled ทำให้เครื่องช่วยหายใจอาจไม่หยุดการให้ลมเข้าสู่ปอดของผู้ป่วยในช่วงของการสิ้นสุดการหายใจเข้า ซึ่งจะทำให้รูรั่วไม่ปิด

2. ตั้งเครื่องช่วยหายใจเพื่อลดลมผ่านรูรั่วให้มากที่สุด ซึ่งจะช่วยให้รูรั่วปิดเร็วขึ้นและรักษาระดับของ ventilation และ oxygenation ของผู้ป่วย พิจารณาตั้งค่าต่างๆ เหล่านี้ให้น้อยที่สุด ได้แก่ tidal volume, อัตราการหายใจ, PEEP และ inspiratory time โดยบางกรณีอาจจำเป็นต้องเพิ่ม FiO_2 เพื่อรักษาระดับของ oxygenation ไว้

3. การตั้งเครื่องช่วยหายใจแบบอื่นๆ เช่น

- Double lumen intubation และ independent lung ventilation[20] มีการใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง หรือรูรั่วอยู่ในหลอดลมใหญ่
- High-frequency ventilation (HFV) อาจได้ประโยชน์ให้ผู้ป่วยที่ไม่มีพยาธิสภาพของเนื้อปอด และรูรั่วอยู่ proximal[21]

Neuromuscular Disease

ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีปัญหากล้ามเนื้อช่วยหายใจอ่อนแรง แต่ศูนย์ควบคุมการหายใจยังทำงานได้ปกติ ภาวะการหายใจล้มเหลวของผู้ป่วยเป็นแบบ type II respiratory failure ตัวอย่างโรคกลุ่ม ได้แก่ Guillian-Barre syndrome, amyotrophic lateral sclerosis, myasthenia gravis และ poliomyelitis เป็นต้น โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่จะไม่มีพยาธิสภาพที่ปอด การแลกเปลี่ยนก๊าซยังปกติ ปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ ภาวะปอดแฟบ (atelectasis) การกำจัดเสมหะในหลอดลม และภาวะติดเชื้อในทางเดินหายใจ เป็นต้น หลักการตั้งเครื่องช่วยหายใจในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่

1. Mode of mechanical ventilator พิจารณาให้เป็น control หรือ assist-control mode

ตารางที่ 25.6 การตั้งเครื่องช่วยหายใจในโรคระบบการหายใจแบ่งตามกลุ่มโรค

Parameter	ALI / ARDS	Obstructive lung disease	Bronchopleural fistula	Neuromuscular disease
Mode	A/C (CMV)	A/C (CMV)	A/C (CMV)	A/C (CMV)
V_T (มล./กก.)	6-8	5-8	4-8	10-15
PEEP (ซม.น้ำ)	8-10 (และปรับให้ได้ค่าที่เหมาะสม)	≤ 5 (และปรับเพื่อแก้ไข intrinsic-PEEP)	0 (หรือต่ำที่สุด)	0-5
Flow rate (ลิตร/นาที) หรือ Ti	60	80-100 (Ti 0.6-1.25 วินาที)	Ti < 1 วินาที	60-80 (Ti 1 วินาที)
RR (ครั้ง/นาที)	15-25	8-12	6-20	10-15
FiO_2	1.0 และปรับลดลง	0.3-0.5	1.0 และปรับลดลง	0.3-0.5
หมายเหตุ	P_{plat} < 30 ซม.น้ำ	P_{plat} < 30 ซม.น้ำ Permissve hypercapnia	หลีกเลี่ยงการใช้ PSV	

ALI, acute lung injury; ARDS, acute respiratory distress syndrome; A/C, assist-control ventilation; CMV, controlled mechanical ventilation; VT, tidal volume; PEEP, positive end expiratory pressure; Ti, inspiratory time; RR, respiratory rate; FiO_2, fraction of inspired oxygen; PSV, pressure supported ventilation; P_{plat}, plateau pressure

2. การตั้งค่าต่าง ๆ ของเครื่องช่วยหายใจ[22-24]

- FiO_2 ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักไม่มีพยาธิสภาพที่ปอด ดังนั้นไม่จำเป็นต้องใช้ FiO_2 สูง
- Tidal volume 10-15 มล./กก. โดยติดตามให้ plateau pressure ไม่เกิน 30 ซม.น้ำ และให้ flow rate สูง
- PEEP มักไม่จำเป็น แต่อาจให้ในระดับต่ำ (3-5 ซม.น้ำ) เพื่อป้องกัน atelectasis
- อัตราการหายใจ 10-15 ครั้ง/นาที

สรุป

สรุปการตั้งเครื่องช่วยหายใจในผู้ป่วยโรคระบบการหายต่างๆ (**ตารางที่ 25.6**) จะเห็นว่าแต่ละโรคมีพยาธิสภาพและพยาธิสรีรวิทยาที่แตกต่างกัน แพทย์จึงจำเป็นต้องเข้าใจหลักการของการตั้งค่าต่างๆ ของเครื่องช่วยหายใจให้เหมาะสมกับผู้ป่วยมากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. Am J Resp Crit Care Med 1994;149:818-24.
2. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al. Meta-analysis: Ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. Ann Intern Med 2009; 151:566-76.
3. Diaz JV, Brower R, Calfee CS, et al. Therapeutic strategies for severe acute lung injury. Crit Care Med 2010;38:1644-50.
4. The ARDS Network, Ventilation with lower tidal volumes as compared to traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342:1301-8.
5. NIH NHLBI ARDS Clinical Network. Mechanical Ventilation Protocol Summary. HYPERLINK "http://www.ardsnet.org".
6. Oba Y, Thameem DM, Zaza T. High levels of PEEP may improve survival in acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis. Respir Med 2009;103:1174-81.
7. Kacmarek RM, Kallet RH. Should recruitment maneuvers be used in the management of ALI and ARDS? Respir Care 2007; 52:622-31.
8. Grasso S, Stripoli T, Michele MD, et al. ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: Role of positive end-expiratory pressure. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:761-7.
9. Bernard GR. PEEP guided by esophageal pressure - any Added Value?. N Engl J Med 2008;359:2166-8.
10. Marini JJ. Mechanical ventilation in the acute respiratory distress syndrome. In: Tobin MJ, ed. Principles & practice of mechanical ventilation. 2nd ed. United States of America: McGraw-Hill Inc; 2006:625-48.
11. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury. A systematic review. Am J Respir Crit

Care Med 2008; 178:1156-63.
12. Lapinsky SE, Aubin M, Metha S, et al. Safety and efficacy of a sustained inflation of alveolar recruitment in adults with respiratory failure. Intensive Care Med 1999;25:1297-1301.
13. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2006;354:1775-86.
14. Lim CM, jung H, Koh Y, ct al. Effect of alveolar recruitment maneuver in early acute respiratory distress syndrome according to antiderecruitment strategy, etiological category of diffuse lung injury, and body position of the patient. Crit Care Med 2003;31:411-8.
15. Pelosi P, Gama de Abreu M, Rocco PRM. New and conventional strategies for lung recruitment in acute respiratory distress syndrome. Crit Care 2010;210:1-7.
16. Hess DR, Kacmarek RM. Chronic pulmonary disease. In: Hess DR, Kacmarek RM, eds. Essentials of mechanical ventilation. 2nd ed. United States of America: McGraw-Hill Inc; 2002:149-58.
17. Oddo M, Feihl F, Schaller MD, et al. Management of mechanical ventilation in acute severe asthma: practical aspects. Intensive Care Med 2006;32:501-10.
18. Hess DR, Kacmarek RM. Bronchopleural fistula. In: Hess DR, Kacmarek RM, eds. Essentials of mechanical ventilation. 2nd ed. United States of America: McGraw-Hill Inc; 2002:215-21.
19. Baumann MH, Sahn SA. Medical management and therapy of bronchopleural fistulas in the mechanically ventilated patient. Chest 1990;97:721-8.
20. Lois M, Noppen M. Bronchopleural fistula: an overview of the problem with special focus on endoscopic management. Chest 2005;128:3955-65.
21. Bauman MH, Sahn SA. Medical management and therapy of bronchopleural fistulas in the mechanically ventilated patient. Chest 1990;97:721-8.
22. Marini JJ. Mechanical ventilation in neuromuscular disease. In: Tobin MJ, ed. Principles & practice of mechanical ventilation. 2nd ed. United States of America: McGraw-Hill Inc; 2006:679-90.
23. Hess DR, Kacmarek RM. Neuromuscular disease and chest wall deformities. In: Hess DR, Kacmarek RM, eds. Essentials of mechanical ventilation. 2nd ed. United States of America: McGraw-Hill Inc; 2002:182-9.
24. Hasan A. Mechanical ventilation in specific disorders. In: Hasan A, ed. Understanding mechanical ventilation: A practical handbook. 2nd ed. London: Springer; 2010:241-304.

26 Weaning from Mechanical Ventilation

นัฐพล ฤทธิ์ทยมัย

การหย่าเครื่องช่วยหายใจ (weaning) เป็นกระบวนการสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่เครื่องช่วยหายใจ เนื่องจากการใส่เครื่องช่วยหายใจเป็นเวลานานทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตได้ แพทย์จึงควรพิจารณาหย่าเครื่องช่วยหายใจให้เร็วที่สุดเมื่อผู้ป่วยพร้อม กระบวนการดังกล่าวครอบคลุมตั้งแต่การเอาเครื่องช่วยหายใจออก และการถอดท่อช่วยหายใจ[1] (**ภาพที่ 26.1**)

การจำแนกกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการหย่าเครื่องช่วยหายใจ

ปัจจุบันมีการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยตามความยากง่ายและระยะเวลาในการหย่าเครื่องช่วยหายใจ เนื่องจากพบว่ามีความสัมพันธ์กับอัตราตายในไอซียูและในโรงพยาบาล (**ตารางที่ 26.1**)[2]

การประเมินความพร้อมในการหย่าเครื่องช่วยหายใจ

การที่ผู้ป่วยจะสามารถหย่าเครื่องช่วยหายใจได้สำเร็จนั้นมีองค์ประกอบที่สำคัญ 3 ประการ คือ

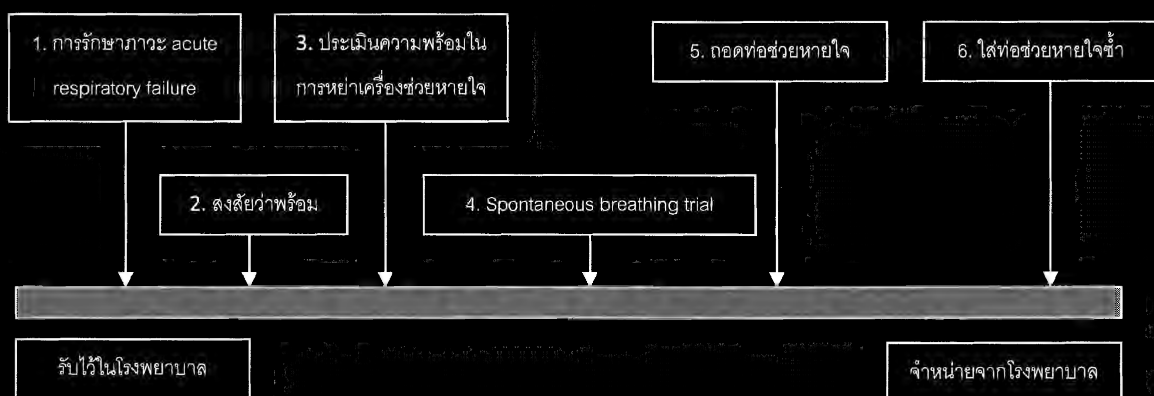
1. Drive คือความสามารถในการที่ผู้ป่วยจะหายใจได้เอง ซึ่งเป็นหน้าที่หลักของศูนย์กระตุ้นการหายใจ ดังนั้นในบางภาวะเช่น brainstem infarction, severe alkalosis หรือการได้รับยาที่มีฤทธิ์กดการหายใจอาจทำให้การทำงานส่วนนี้ผิดปกติได้

2. Load คือ ปัจจัยที่จะทำให้ผู้ป่วยต้องใช้ work of breathing มากขึ้นประกอบด้วย 2 ส่วน คือ

- *ปัจจัยทางกลศาสตร์ (mechanic load)* เป็นภาวะที่ทำให้กลศาสตร์ของการหายใจแย่ลงทั้งในส่วนของแรงต้านทาน (resistive load) และความยืดหยุ่นของปอด (elastic load) เช่น ภาวะหัวใจวาย, ARDS, ปอดอักเสบ หรือ bronchospasm เป็นต้น
- *ปัจจัยทางเมตาบอลิก (metabolic load)* ส่งผลให้งานในการหายใจมากขึ้น เช่น ภาวะซีด, metabolic acidosis, azotemia เป็นต้น

3. Strength คือ แรงของกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ รวมถึงปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของกล้ามเนื้อในการหายใจ เช่น ภาวะ hypokalemia, hypomagnesemia, hypophosphatemia หรือการได้รับยาหย่อนกล้ามเนื้อ (neuromuscular blocking agent) และยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ เป็นต้น

ในการประเมินอาศัยการประเมินอาการทางคลินิก ได้แก่ ภาวะที่ทำให้เกิดการหายใจล้มเหลวดีขึ้น ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี สามารถไอได้แรงพอ และปริมาณเสมหะไม่มากจนเกินไป รวมถึงการใช้ตัวชี้วัดต่างๆ มาช่วยในการประเมิน[3] ได้แก่



ภาพที่ 26.1 กระบวนการของการหย่าเครื่องช่วยหายใจ

ตารางที่ 26.1 การจำแนกกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการหย่าเครื่องช่วยหายใจ

กลุ่ม	คำนิยาม	อัตราตายในไอซียู (ร้อยละ)	อัตราตายใน ร.พ. (ร้อยละ)
Simple weaning	สามารถหย่าเครื่องช่วยหายใจและถอดท่อช่วยหายใจออกได้ได้สำเร็จตั้งแต่ครั้งแรกที่ทดลองทำ spontaneous breathing trial (SBT)	0-13	0-19
Difficult weaning	ล้มเหลวในการหย่าเครื่องช่วยหายใจในครั้งแรก และต้องทำ SBT ถึง 3 ครั้ง หรือใช้ระยะเวลาในการหย่าเครื่องช่วยหายใจภายในเวลา 7 วัน นับแต่ทำ SBT ครั้งแรก	1-11	9-23
Prolonged weaning	ล้มเหลวในการทำ SBT > 3 ครั้ง หรือ > 7 วัน นับแต่ทำ SBT ครั้งแรก	13-42	13-49

- สัญญาณชีพคงที่ ได้แก่ ความดันซีสโตลิก 90-160 มม.ปรอท, ชีพจร ≤ 140 ครั้ง/นาที ไม่ได้รับยา vasopressor หรือใช้ในขนาดต่ำ
- ภาวะ oxygenation ดีเพียงพอ คือ SpO_2 > 92% โดยที่ใช้ FiO_2 < 0.4 และ PEEP ไม่เกิน 8 ซม.น้ำ หรือ $PaO_2/FiO_2 \geq 150$
- อัตราการหายใจไม่เกิน 35 ครั้ง/นาที
- Maximum inspiratory pressure น้อยกว่า -20 ถึง -25 ซม.น้ำ
- Tidal volume > 5 มล./กก.
- Vital capacity > 10 มล./กก.
- Rapid shallow breathing index (RSBI) หรือค่า f/Vt น้อยกว่า 105
- ไม่มี significant respiratory acidosis
- ตัวชี้วัดอื่นๆ เช่น CROP index หรือ $P_{0.1}$ เป็นต้น

ทั้งนี้การใช้ rapid shallow breathing index นั้น น่าจะเป็นตัวชี้วัดที่ดีในทางคลินิกเนื่องจากสามารถประเมินได้ง่าย และมีความน่าเชื่อถือพอสมควร โดยค่า f/Vt ที่น้อยกว่า 105 นั้นพบว่ามี positive predictive value เท่ากับ 0.78 และ negative predictive value เท่ากับ 0.95[4] ซึ่งวิธีในการวัด f/Vt ต้องให้ผู้ป่วยหายใจเองเป็นเวลา 1-3 นาทีแล้วจึงทำการประเมินโดยวัด minute ventilation ในระยะเวลา 1 นาที ร่วมกับจำนวนครั้งของการหายใจ เพื่อนำมาหาค่าเฉลี่ยของ tidal volume และทำการคำนวณค่า f/Vt

การทำ Spontaneous Breathing Trial (SBT)

เป็นวิธีที่แนะนำให้ทำเมื่อประเมินแล้วว่าผู้ป่วยพร้อมที่จะหย่าเครื่องช่วยหายใจ เป็นการทดสอบความสามารถของระบบการหายใจ หัวใจ รวมถึงความทนทานของกล้ามเนื้อการหายใจว่าพร้อมที่จะหายใจเองได้หรือไม่ ซึ่งวิธีในการทำ SBT นั้นสามารถทำได้หลายวิธี[5] ได้แก่

1. T-piece trial โดยการให้ผู้ป่วยหายใจผ่าน T-piece 6-10 ลิตร/นาที
2. Low level pressure support โดยการใช้ระดับของ pressure support 7-8 ซม.น้ำ
3. CPAP mode โดยใช้ CPAP ประมาณ 1-5 ซม.น้ำ
4. Automatic tube compensation mode ซึ่งมีในเครื่องช่วยหายใจบางรุ่นในปัจจุบัน

การทำ SBT ในแต่ละวิธีนั้นไม่มีความแตกต่างกันมากนัก แต่การใช้ T-piece อาจเสียเปรียบกว่าในแง่ของการที่ผู้ป่วยต้องใช้แรงในการหายใจเพื่อเอาชนะ airway resistance ของท่อช่วยหายใจ[6] ส่วนระยะเวลาในการทดสอบ SBT ประมาณ 30-120 นาที[7] โดยในระหว่างนี้ต้องทำการติดตามผู้ป่วยว่าล้มเหลวในการทดสอบ SBT หรือไม่[3] ได้แก่

- มีอาการหอบเหนื่อย กระสับกระส่าย เหงื่อแตก เขียว หรือซึมลง
- มีการใช้กล้ามเนื้อช่วยในการหายใจ (accessory muscle)
- f/Vt > 105
- RR > 35 ครั้ง/นาที
- ชีพจร > 140 ครั้ง/นาที หรือเพิ่มขึ้นจากเดิม ≥ ร้อยละ 20
- ความดันซีสโตลิก > 180 มม.ปรอท หรือเพิ่มขึ้นจากเดิม ≥ ร้อยละ 20

- ความดันซีสโตลิก < 90 มม.ปรอท
- มีภาวะ cardiac arrhythmia
- $PaO_2 \leq$ 50-60 มม.ปรอท ขณะที่ได้รับ $FiO_2 \geq$ 0.5 หรือ SpO_2 < 90%
- $PaCO_2$ > 50 มม.ปรอท หรือเพิ่มขึ้นจากเดิมมากกว่า 8 mmHg
- pH < 7.32 หรือลดลงอย่างน้อย 0.07 จากเดิม

ในกรณีที่ทดลองทำ SBT แล้วไม่สำเร็จ ให้ทำการพักและกลับไปใช้เครื่องช่วยหายใจใหม่โดยอาจเลือกใช้เป็น pressure support ventilation (PSV) หรือ assisted control mode อย่างน้อย 24 ชม. และทำการหาสาเหตุที่ทำให้หย่าเครื่องช่วยหายใจไม่สำเร็จและทำการแก้ไขเหตุดังกล่าว ได้แก่

1. **Respiratory load** ประกอบด้วย elastic load คือความสามารถในการขยายตัวของปอดลดลง เช่น ภาวะปอดอักเสบ, pulmonary edema เป็นต้น หรือจาก resistive load ที่มากขึ้น เช่น มี bronchospasm, excessive secretion เป็นต้น

2. **Cardiac load** เช่น มี myocardial dysfunction นอกจากนี้การเปลี่ยนจากการใช้ positive pressure ventilation มาเป็น spontaneous breathing นั้นจะทำให้ intrathoracic pressure ลดลง และ venous return เพิ่มขึ้น เกิดภาวะ pulmonary congestion ตามมาได้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาการบีบหรือคลายตัวของหัวใจที่ผิดปกติ

3. **กล้ามเนื้อการหายใจอ่อนแรง** ซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติตั้งแต่ระบบประสาทส่วนกลางจนถึงกล้ามเนื้อ จากยา (เช่น ยากลุ่ม neuromuscular blocking agent หรือคอร์ติโคสเตียรอยด์) หรือภาวะ critical illness neuromuscular abnormality ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยไอซียู

4. **สมองหรือจิตใจ** เช่น มีภาวะ delirium, anxiety เป็นต้น

5. **เมตาบอลิก** เช่น ความผิดปกติของดุลย์อิเลคโตรไลต์, acidosis, azotemia, ภาวะซีด, hypothyroidism หรือ adrenal insufficiency เป็นต้น

6. **ภาวะโภชนาการ** ในภาวะขาดสารอาหารจะส่งผลให้มวลกล้ามเนื้อช่วยลดลงและทำให้กล้ามเนื้อหายใจเกิดการอ่อนแรงจึงจำเป็นต้องให้ผู้ป่วยได้รับสารอาหารที่เพียงพอ ขณะเดียวกันก็ไม่ควรให้สารอาหารโดยเฉพาะคาร์โบไฮเดรตมากเกินไปเนื่องจากอาจทำให้เกิดภาวะ acute hypercapnic respiratoy failure ได้

การช่วยหายใจรูปแบบอื่นในผู้ป่วยกลุ่ม Difficult หรือ Prolonged Weaning

ผู้ป่วยกลุ่ม difficult หรือ prolonged weaning พบได้ร้อยละ 26-42 ซึ่งพบว่ามีอัตราตายในโรงพยาบาลสูงกว่ากลุ่ม simple weaning ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องหาสาเหตุร่วมกับแก้ไขโรคหรือภาวะที่ทำให้ไม่สามารถหย่าเครื่องช่วยหายใจได้ และอาจพิจารณาใช้รูปแบบการช่วยหายใจอื่นๆ เช่น

- **Pressure support ventilation** โดยทำการค่อยๆ ลด pressure support ลงเรื่อยๆ และหยุดการใช้เครื่องช่วยหายใจในที่สุด ซึ่งการใช้ PSV นี้มีการศึกษาเปรียบเทียบกับการใช้ intermittent T-piece หรือ synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV) พบว่าการใช้ PSV ช่วยลดระยะเวลาการหย่าเครื่องช่วยหายใจลงได้[8]
- **Non-invasive ventilation** มีข้อบ่งใช้ในกรณีผู้ป่วยกลุ่ม hypercapnic respiratory failure โดยเฉพาะ COPD[9] ส่วนการใช้ NIV ในกรณีที่เกิดภาวะการหายใจล้มเหลวหลังถอดท่อช่วยหายใจ หรือใช้เพื่อเป็น prophylaxis หลังถอดท่อช่วยหายใจนั้นยังไม่มีข้อมูลชัดเจนถึงประโยชน์ของ NIV
- **SIMV mode** นั้นไม่แนะนำให้ใช้เนื่องจากจะทำให้ระยะเวลาในการหย่าเครื่องช่วยหายใจนานขึ้น
- **New mode** เช่น adaptive support ventilation (ASV), SMART® care/pressure support, proportional assist ventilation (PAV) เป็นต้น

ข้อควรพิจารณาอื่น ๆ

1. **การเจาะคอ (tracheostomy)** ในกรณีที่ผู้ป่วยต้องใส่ท่อช่วยหายใจนานๆ อาจจำเป็นต้องทำ tracheostomy เนื่องจากมีข้อดีคือ ดูแลทางเดินหายใจได้ง่ายกว่า สามารถให้อาหารทางปากได้ ลดการใช้ยา sedation และลดความเสี่ยงของการเกิดปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับเครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia)[10] เป็นต้น โดยแนะนำให้ทำ tracheostomy ในผู้ป่วยที่ต้องใส่ท่อช่วยหายใจนานกว่า 14 วัน[11] ยกเว้นผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น acute neurologic injury หรือ stroke อาจพิจารณาทำ tracheostomy เร็วขึ้น วิธีการทำ trechostomy สามารถทำได้ 2 วิธีคือ percutaneous dilational tracheostmy หรือ open tracheostomy ก็ได้

2. **การถอดท่อช่วยหายใจ (extubation)** โดย

ทั่วไปขั้นตอนการหย่าเครื่องช่วยหายใจและการถอดท่อช่วยหายใจนั้นมักจะดำเนินไปพร้อมกัน แต่ในบางกรณีพบว่าผู้ป่วยสามารถหยุดการใช้เครื่องช่วยหายใจได้ แต่ไม่สามารถถอดท่อช่วยหายใจได้หรือต้องได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจใหม่ ซึ่งแพทย์ผู้ดูแลจำเป็นต้องทำการประเมินภาวะดังกล่าว ได้แก่

- *Airway protection ที่ไม่ดี* เช่น ระดับความรู้สึกตัวไม่ดี ปริมาณเสมหะมาก หรือแรงในการไอไม่ดี ทำให้ไม่สามารถกำจัดเสมหะออกเองได้หรือเกิดการสำลักขึ้น ซึ่งประเมินได้โดยการทดสอบ maximum expiratory pressure หรือ cough peak expiratory flow โดยความเสี่ยงในการถอดท่อช่วยหายใจไม่สำเร็จเพิ่มสูงขึ้นถ้าค่า cough peak expiratory flow น้อยกว่า 60 ลิตร/นาที[12] หรือการต้องดูดเสมหะบ่อยกว่าทุก 2 ชม.[13]
- *Airway patency ผิดปกติ* เนื่องจากมีการบวมของทางเดินหายใจส่วนบน สามารถประเมินได้โดยการทำ cuff leak test โดยอาจใช้วิธีแบบ qualitative คือ ฟังเสียงอากาศที่รั่วออกรอบๆ endotracheal cuff หรือใช้วิธีแบบ quantitative โดยวัดปริมาตรอากาศที่รั่วออกรอบท่อช่วยหายใจ ซึ่งปกติใช้เกณฑ์ที่มากกว่า 110 มล. จึงถือว่าการทำ cuff leak ผ่านมีความไวร้อยละ 67 และความจำเพาะร้อยละ 99[14]

3. การใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์เพื่อลด post-extubation stridor จากข้อมูล meta-analysis พบว่าการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์สามารถลด post-extubation stridor และการที่ต้องใส่ท่อช่วยหายใจซ้ำลงได้[15] แต่ควรพิจารณาให้ในรายที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะดังกล่าวโดยการประเมิน cough leak test[16] และต้องคำนึงถึงประโยชน์ที่ได้รับรวมถึงความเสี่ยงจากคอร์ติโคสเตียรอยด์ ถ้าจะให้แนะนำให้เป็น multidose regimen ก่อนทำการถอดท่อช่วยหายใจ โดยข้อมูลการศึกษาที่ใหญ่ที่สุดให้เป็นยา methylprednisolone 20 มก. ทางหลอดเลือดดำ 12 ชม. ก่อนถอดท่อช่วยหายใจ และให้ต่อ 20 มก. ทุก 4 ชม. จนครบ 4 ครั้ง[17]

เอกสารอ้างอิง

1. Tobin MJ, Jubran A. Weaning from mechanical ventilation. In: Tobin MJ, editor. Principles and practice of mechanical ventilation. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
2. Sellares J, Ferrer M, Torres A. Predictors of weaning after acute respiratory failure. Minerva Anestesiol 2012;78:1046-53.
3. Boles JM, Bion J, Herridge M, Marsh B, Melot C, Pearl R, et al. Weaning from mechanical ventilation. Statement on the sixth international consensus conference on intensive care medicine. Eur Respir J 2007;29:1033-56.
4. Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. N Engl J Med 1991;324:1445-50.
5. MacIntyre N. Discontinuing mechanical ventilatory support. Chest 2007;132:1049-56.
6. El-Khatib MF, Bou-Khalil P. Clinical review: liberation from mechanical ventilation. Crit Care 2008;12:221 (doi:10.1186/cc6959).
7. Epstein SK. Weaning from ventilator support. Curr Opin Crit Care 2009;15:36-43.
8. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekik N, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:896-903.
9. Hill NS, Brennan J, Garperstad E, Nava S. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. Crit Care Med 2007; 35:2402-7.
10. Freeman BD, Morris P. Tracheostomy practice in adults with acute respiratory failure. Crit Care Med 2012;40:2890-6.
11. Bittner EA, Schmidt UH. The ventilator liberation process: update on technique, timing, and termination of tracheostomy. Respir Care 2012;57:1626-34.
12. Smina M, Salam A, Khamiees M, Gada P, Adjepong YA, Manthous CA. Cough peak flows and extubation outcomes. Chest 2003;124:262-8.
13. Rothaar RC, Epstein SK. Extubation failure: magnitude of the problem, impact on outcomes, and prevention. Curr Opin Crit Care 2003;9:59-66.
14. Wittekamp BHJ, van Mook W, Tjan D, Zwaveling JH, Bergmans D. Clinical review: post-extubation laryngeal edema and extubation failure in critically ill adult patients. Crit Care 2009; 13:233 (doi:10.1186/cc8142).
15. Fan T, Wang G, Mao B, Xiong Z, Zhang Y, Liu X, et al. Prophylactic administration of parenteral steroids for preventing airway complications after extubation in adults: meta-analysis of randomised placebo controlled trial. BMJ 2008; 337:a1841 (doi:10.1136/bmj.a184).
16. Jaber S, Jung B, Chanques G, Bonnet F, Marret E. Effects of steroids on reintubation and post-extubation stridor in adults: meta-analysis of randomised controlled trials. Crit Care

2009;13:R49 (doi:10.1186/cc7772).

17. Francois B, Bellissant E, Gissot V, Desachy A, Normand S, Boulain T, et al. 12-h pretreatment with methylprednisolone versus placebo for prevention of postextubation laryngeal oedema: a randomized double-blid trial. Lancet 2007; 369:1083-9.

27 Aerosol Therapy

พิมล รัตนาอัมพวัลย์

บทนำ

Aerosol therapy เป็นวิธีการรักษาชนิดหนึ่งที่ทำให้ยาเป็นละอองฝอย (liquid particle) หรืออณูเล็กๆ (solid particle) แขวนลอยอยู่ในอากาศก่อนเข้าสู่ผู้ป่วยทางหลอดลม แต่ในทางการแพทย์ส่วนใหญ่ใช้ aerosol ที่เป็น liquid particle มากกว่า การรักษานี้เป็นวิธีการนำยาเข้าสู่ร่างกายโดยเฉพาะยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะที่ในทางเดินหายใจ เช่น ยาขยายหลอดลม ยาต้านการอักเสบ ยาต้านจุลชีพ เป็นต้น มีส่วนน้อยที่หวังผลจาก systemic ได้แก่ insulin, analgesic (preclinical) ฯลฯ

ข้อดีของการใช้ยารูป aerosol ได้แก่ ประสิทธิภาพดีแม้ให้ในขนาดต่ำ เข้าถึงบริเวณที่ต้องการโดยตรงจึงออกฤทธิ์ได้เร็ว ผลข้างเคียงทาง systemic น้อย ไม่มี first pass hepatic metabolism ฯลฯ แต่ก็มีข้อด้อยคือปริมาณยาที่ผู้ป่วยได้รับคาดเดาได้ยาก เนื่องจากขึ้นกับปัจจัยต่างๆ มากมาย

Aerosol Therapy ในผู้ป่วยนอก

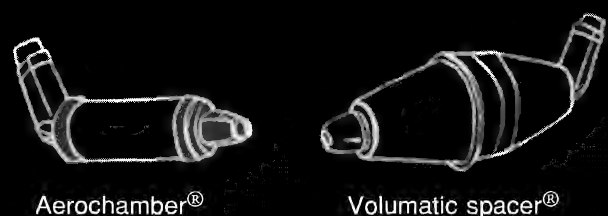
ผู้ป่วยโรคหอบหืดหรือปอดอุดกั้นเรื้อรังที่รักษาแบบผู้ป่วยนอกมักได้รับการสั่งยาขยายหลอดลมชนิดสูด ไม่ว่าจะเป็น metered-dose inhaler (MDI) หรือ dry powder inhaler (DPI) การใช้ยาไม่ถูกวิธีทำให้ปริมาณยาที่เข้าสู่ปอดลดลงอย่างมาก ทำให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร นอกจากนี้ในกรณีที่เป็นคอร์ติโคสเตียรอยด์อาจจะเกิดผลข้างเคียง เช่น เป็นเชื้อราตามลิ้นได้ แพทย์จึงควรรู้ถึงวิธีการบริหารยาชนิดสูดชนิดต่างๆ ได้อย่างถูกต้อง เพื่อสามารถสอนและให้คำแนะนำกับผู้ป่วยให้ทำได้อย่างถูกวิธี

Metered-dose Inhaler (MDI)

การใช้ MDI ให้ได้ผลดีที่สุดคือการต่อเข้ากับ spacer ซึ่งมีรูปร่างต่างๆ กัน spacer ที่จะนำมาต่อควรเป็น spacer เฉพาะสำหรับ MDI นั้นๆ เนื่องจากการใช้ spacer ที่ไม่ได้มาจากบริษัทเดียวกับยานั้นๆ จะทำให้ปริมาณและขนาดละอองฝอยของยาเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม ส่งผลให้ยาเข้าสู่ปอดลดลง

วิธีใช้ MDI ร่วมกับ spacer

1. อุ่นหลอดยาโดยกำไว้ในอุ้งมือ
2. เขย่าหลอดยาให้ผสมกันอย่างดี
3. เปิดฝา สังเกตบริเวณทางออกของอุปกรณ์ว่าไม่มีสิ่งสกปรกหรือเศษชิ้นส่วนกีดขวาง
4. ต่อหลอดยาเข้ากับ spacer ซึ่งมีให้เลือกหลายแบบ (**ภาพที่ 27.1**)
5. ใช้ปากคาบปลายเปิดอีกทางหนึ่งของ spacer อย่าให้มีรอยรั่ว
6. หายใจเข้าออกตามปกติ (แต่ผ่านทางปาก)
7. หลังจากเริ่มสูดหายใจครั้งใหม่ กดยาเข้า spacer 1 ครั้ง ทันที
8. สูดหายใจต่อเนื่องอย่างช้าๆ ให้ลึกจนเต็มปอด
9. ถอนกระบอกออกจากปาก ปิดปากสนิท
10. กลั้นหายใจนิ่ง 5-10 วินาที หรือนานที่สุดเท่าที่สามารถทำได้โดยไม่ฝืน
11. ผ่อนลมหายใจออก
12. ถ้าอาการยังไม่ทุเลาสามารถใช้ซ้ำได้ แต่ควรรออย่างน้อย 30 วินาที และต้องกดยาใหม่อีกครั้ง การกดยาเข้า spacer 1 ครั้งใช้กับการสูดหายใจ 1 ครั้ง (ยกเว้นในกรณีที่ใช้ valve holding chamber ซึ่งสามารถกัน aerosol หนีออกจาก spacer ได้ การกดยา 1 ครั้งอาจหายใจได้มากกว่า 1 ครั้ง)
13. เมื่อเสร็จแล้วถอด MDI ออกจาก spacer และปิดฝา



ภาพที่ 27.1 ตัวอย่าง spacer 2 แบบ

เนื่องจากขนาดที่ใหญ่ของ spacer ทำให้พกพาลำบาก ทำให้ไม่ได้รับความนิยม ดังนั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงนิยมที่จะใช้ MDI อย่างเดียว

วิธีใช้ MDI

1. อุ่นหลอดยาด้วยมือ
2. เขย่าหลอดยาให้ผสมกันอย่างดี
3. เปิดฝา สังเกตบริเวณทางออกของอุปกรณ์ว่าไม่มีสิ่งสกปรกหรือเศษชิ้นส่วนกีดขวาง
4. ตั้งหลอดยาให้ความยาวอยู่ในแนวดิ่งลงพื้น
5. มีทั้งวิธีปากเปิดและปากปิด แต่วิธีปากเปิดจะได้ผลดีกว่า
   - *แบบปากเปิด* คือ ให้ห่างจากปากประมาณ 2 นิ้วมือตามขวางหรือ 4 ซม.
   - *แบบปากปิด* ซึ่งต้องคาบทางออกของยาโดยอย่าให้ลิ้นไปอุดทางออกของยา
6. หายใจเข้าออกตามปกติ (แต่ผ่านทางปาก)
7. เริ่มสูดหายใจเข้าช้าๆ พร้อมกับการกดหลอดยา 1 ครั้งทันที
8. สูดหายใจต่อเนื่องอย่างช้าๆ ให้ลึกจนเต็มปอด
9. ถอนหลอดยาออกจากปาก (ถ้าคาบไว้ตั้งแต่แรก) ปิดปากสนิท
10. กลั้นหายใจนิ่ง 5-10 วินาที หรือนานที่สุดเท่าที่สามารถทำได้โดยไม่ฝืน
11. ผ่อนลมหายใจออก
12. ถ้าอาการยังไม่ทุเลาสามารถใช้ซ้ำได้ แต่ควรรออย่างน้อย 30 วินาที การสูดหายใจเข้า 1 ครั้งต่อการกดยาเพียง 1 ครั้ง
13. ปิดฝาให้สนิท

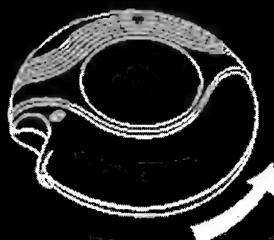
ในกรณีที่ไม่ได้ใช้ยาหลอดนั้นนานกว่า 1 สัปดาห์ ยาที่ค้างอยู่ตรงทางออกอาจมีปริมาณลดลงควรกดทิ้งก่อน 1 ครั้ง

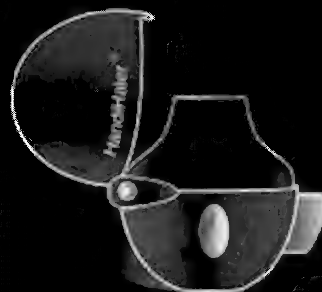
Dry Powder Inhaler (DPI)

DPI มีหลายชนิด ได้แก่ turbuhaler, accuhaler, และ handihaler ฯลฯ ดัง**ภาพที่ 27.2**

1. เปิดฝาครอบสำหรับ turbuhaler และ handihaler แต่สำหรับ accuhaler จะใช้วิธีหมุนวงกลมด้านในไปตามแกนเพื่อเปิดออก
2. เรียกผงยาออกมารอในช่องสำหรับสูดยา ซึ่งขั้นตอนนี้จะมีความแตกต่างแล้วแต่ชนิดของอุปกรณ์ที่ใช้
   - *สำหรับ turbuhaler* หมุนฐานยาไปและกลับจนได้ยินเสียงคลิก โดยต้องตั้งหลอดยาให้อยู่ในแนวตั้งดิ่ง
   - *สำหรับ accuhaler* จะมีแกนสำหรับโยกไปกลับจนได้ยินเสียงคลิก โดยต้องตั้งให้ตลับยาอยู่ในแนวแบนราบ
   - *สำหรับ handihaler* จะต้องหยอดเม็ดยาเข้าไปตัวอุปกรณ์ ปิดฝา แล้วกดปุ่มทางด้านข้างเพื่อให้เข็มที่อยู่ทางด้านในยื่นเข้าไปเจาะเม็ดยาให้แตกออก
3. หายใจออกให้หมดแล้วค่อยเอียงหลอดยาเข้าหาปาก
4. คาบหลอดยาโดยหน้าตั้งตรง ไม่ก้มหน้า ระวังอย่าหายใจรดเข้าไปในกระบอกยา
5. สูดยาให้เร็วแรงและลึกเต็มปอด
6. ถอยหลอดยาออกจากปาก
7. กลั้นหายใจนิ่ง 5-10 วินาที หรือนานที่สุดเท่าที่สามารถทำได้โดยไม่ฝืน
8. ผ่อนลมหายใจออก
9. ถ้าอาการยังไม่ทุเลาสามารถใช้ซ้ำได้ แต่ควรรอ


Turbuhaler


Accuhaler



Handdihaler

ภาพที่ 27.2 ตัวอย่างอุปกรณ์ DPI 3 แบบ

อย่างน้อย 30 วินาที การคลิกยา 1 ครั้งสำหรับการสูดยาเพียง 1 ครั้ง

10. ปิดฝาให้สนิท

Aerosol Therapy ในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ

ปัญหาจากการใช้ยาในผู้ป่วยปกติมักเกิดจากผลข้างเคียงของตัวยา แต่ในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจมักเกิดจากวิธีการมากกว่า ดังนั้นจึงควรทำความเข้าใจและศึกษาถึงวิธีการบริหารยาที่ถูกต้องและมีประสิทธิภาพ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์จากยาที่ให้มากที่สุด และป้องกันผลแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการบริหารยาได้

เนื่องจากเครื่องช่วยหายใจอาศัยการเพิ่มความดันในระบบเพื่อเป็นแรงส่งก๊าซให้กับผู้ป่วยจึงต้องเป็นระบบปิดระหว่างการหายใจเข้า ดังนั้นการบริหารยาในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจ จึงทำได้เพียง 2 วิธี คือ MDI และ nebulizer โดยให้ผ่านทางการต่อ adaptor เพื่อคงความเป็นระบบปิดไว้ ไม่สามารถใช้ DPI ได้ นอกจากนี้ aerosol therapy ในผู้ป่วยใส่เครื่องช่วยหายใจจะมี lung deposition ลดลงอย่างมาก บางรายงานพบว่าเหลือเพียงแค่ 1.2-11% ของขนาดยาที่ให้ (% nominal dose) ดังนั้นการบริหารยาจึงมักใช้วิธีการเพิ่มขนาดยาเพื่อชดเชย ไม่มีกฎตายตัวว่าจะต้องเพิ่มไปมากน้อยเพียงไร แต่สำหรับการให้ยาขยายหลอดลม ด้วยวิธี MDI ในช่วงแรกมักแนะนำให้ 4 puff ต่อครั้ง ส่วนความถี่ในการบริหารยายังสามารถคงเดิมได้ขึ้นกับค่าครึ่งชีวิตของยาชนิดนั้นๆ แล้วค่อยพิจารณาปรับยาขึ้นลงตามการตอบสนองต่อการรักษา

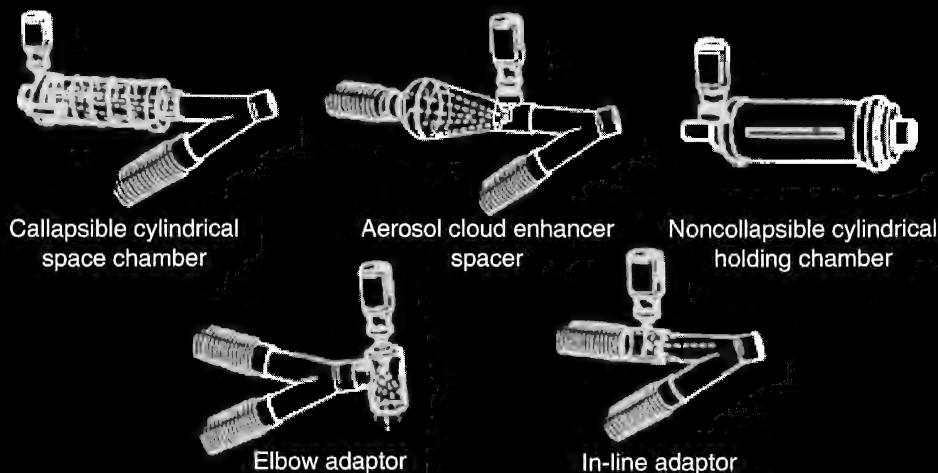
การบริหารยาผ่านทาง MDI

เนื่องจาก MDI ถูกออกแบบมาเพื่อใช้ในผู้ป่วยที่หายใจตามปกติ ร่วมกับการใช้เครื่องช่วยหายใจเป็นระบบปิด (closed system) จึงต้องใช้ adaptor (**ภาพที่ 27.3**) เสริมในการบริหารยา อาจต่อ adaptor เข้าโดยตรงกับปลายของท่อช่วยหายใจหรือต่อกับ in-line device ที่อยู่ทาง inspiratory limb ก็ได้

การบริหารยาผ่านทาง Nebulizer

ที่นิยมใช้คือ pneumatic nebulizer มีทั้งประเภทที่ใช้ driving gas จากภายในหรือภายนอกเครื่องช่วยหายใจ การใช้ driving gas จากภายในเครื่องมีข้อดีในแง่ให้ยาเฉพาะในจังหวะการหายใจเข้า (intermittent aerosol generation) เนื่องจากเป็นการแบ่ง flow ให้มาผ่าน nebulizer system ระหว่างที่เครื่องกำลังให้แรงดันบวกสู่ผู้ป่วย ทำให้ไม่สิ้นเปลืองยาระหว่างการหายใจออก ประสิทธิภาพจึงดีกว่าการให้แบบต่อเนื่อง (continuous aerosol generation) ในขณะที่ข้อเสียคือ เครื่องช่วยหายใจส่วนใหญ่ให้แรงดันก๊าซใน nebulizer system ต่ำกว่า 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว (psi) ทำให้ขนาด particle ที่ได้ใหญ่กว่าการใช้แรงดันก๊าซจากภายนอกเช่น wall system, cylinder หรือ compressor ซึ่งมีแรงดันก๊าซ 50 psi แต่ข้อเสียของการใช้ driving gas จากภายนอกคือรบกวนการทำงานของเครื่องช่วยหายใจ

ปริมาณยาแนะนำให้เติมสารละลายจนได้ปริมาณรวมไม่ต่ำกว่าครั้งละ 4-5 มล. และใช้ driving gas ที่ 6-10 ลิตรต่อนาที ความเร็วของก๊าซที่น้อยกว่านี้จะทำให้ได้ particle ขนาดใหญ่และจำนวนน้อย ความเร็วที่มากกว่า



ภาพที่ 27.3 ตัวอย่าง adaptor ชนิดต่างๆ

นี้จะเป็นการสิ้นเปลืองเนื่องจากสูญเสียยาขณะหายใจออก

ความแตกต่างระหว่างการบริหารยา 2 วิธี

มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างประสิทธิภาพของอุปกรณ์ทั้งสองประเภทนี้ในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ การให้ salbutamol 4 puff (400 ไมโครกรัม) ผ่านทาง MDI จะมี lung delivery พอๆกับการให้ salbutamol 2.5 มก.ผ่านทาง nebulizer คือมี lung deposition ประมาณ 30-90 ไมโครกรัม เท่าๆ กัน นั่นคือ ผลการรักษาจากทั้งสองวิธีไม่แตกต่างกัน แต่เมื่อเปรียบเทียบขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับกับขนาดยาที่ให้ตอนเริ่มต้น (% nominal dose) จะพบว่า MDI มีประสิทธิภาพเหนือกว่า nebulizer เกือบ 6 เท่า

การบริหารยาผ่านทาง MDI ยังสามารถตัดตัวแปรที่มีผลต่อ lung deposition ที่มักจะเกิดขึ้นระหว่างการใช้ nebulizer ได้ เช่น อุปกรณ์จากบริษัทใด ปริมาณสารละลายที่เติมเท่าใด driving gas มาจากภายในหรือภายนอกและมีความเร็วเท่าไร เป็นต้น ทำให้ MDI เหนือกว่าในแง่ของขนาดยาที่ได้รับแน่นอนกว่า nebulizer

การบริหารยาผ่านทาง MDI ยังเหนือกว่า nebulizer ทั้งทางด้านโอกาสปนเปื้อนเชื้อโรคได้น้อยกว่า รบกวนการทำงานของเครื่องช่วยหายใจน้อยกว่า และในกรณีที่ใช้ adaptor แบบ collapsible chamber ยังสามารถหลีกเลี่ยงการ disconnect กับเครื่องช่วยหายใจได้ นอกจากนี้เวลาในการบริหารยาสั้นกว่าทำให้ลดภาระงานของบุคลากร และท้ายสุดคือค่าใช้จ่ายที่ต่ำกว่า

จากผลดีต่างๆ โดยรวมทั้งหมด จึงมีเหตุผลที่จะสนับสนุนให้ใช้ MDI เป็นทางเลือกแรก ในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ ยกเว้นแต่ในกรณีที่ยาดังกล่าวไม่มีในรูปแบบ MDI หรือในกรณีที่ใช้ aerosol therapy (bland) เพื่อช่วยในการขับเสมหะ เป็นต้น

Ventilator Setting

Ventilator setting มีผลกับการสะสมของยาสามารถทำให้เพิ่มขึ้นโดย

- Inspiratory flow ที่ใช้ในขนาดสูงจะทำให้เกิด turbulent pattern ซึ่งเป็นการเพิ่ม airway resistance ทำให้เกิด การสะสมของยาที่หลอดลมส่วนต้นมากกว่าส่วนปลาย แนะนะให้ใช้ inspiratory flow ต่ำ (น้อยกว่า 40 ลิตร/นาที)
- Flow pattern บางรายงานพบว่า flow pattern ชนิด decelerating จะให้ lung deposition ได้ดีกว่า flow ชนิด constant แต่ไม่พบความแตกต่างในการลด airway resistance จากการศึกษาทางคลินิก
- Tidal volume ควรมากกว่า 500 มล.
- Duty cycle (Ti/Ttot) ที่มากขึ้นจะเพิ่ม lung deposition แนะนำว่าไม่ควรต่ำกว่า 0.3
- Breath holding พบว่าการใส่ inspiratory pause อย่างน้อย 5 วินาทีสามารถเพิ่มการสะสมของยา แต่ไม่พบความแตกต่างของฤทธิ์การขยายหลอดลมทางคลินิก
- Spontaneous breath จะมีการสะสมของยามากกว่า mandatory breath ดังนั้นในผู้ป่วยที่มี spontaneous breath อยู่ก่อนไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนกลับมาเป็น CMV mode ก่อนการบริหารยา
- Patient-device synchrony และการกด MDI ที่ synchronize กับการเริ่มต้นของการหายใจเข้าจะเพิ่มการนำ aerosol เข้าสู่ปอดได้ พบว่าการใช้ MDI ผ่านทาง elbow adaptor อาจไม่มี lung delivery เลยถ้าให้โดยไม่ synchronize กับจังหวะการหายใจเข้า

อันตรายและภาวะแทรกซ้อน

1. ขนาดยาที่ได้ไม่เพียงพอจากการเลือกอุปกรณ์และวิธีการใช้ไม่เหมาะสม
2. ยาขยายหลอดลมที่ให้ในปริมาณมาก จะมี systemic absorption อาจทำให้เกิดผลข้างเคียง เช่น ระดับโปแตสเซียมในเลือดลดลง กระตุ้นให้เกิด arrhythmia ได้
3. ผลข้างเคียงจาก propellant มีรายงาน cardiotoxicity จากสาร chlorofluorocarbom (CFC) ที่ผสมอยู่ใน MDI แต่พบว่าโอกาสเกิดน้อยมากเมื่อใช้ในขนาดที่ใช้กันทั่วไป เนื่องจากค่าครึ่งชีวิตของ CFC สั้นมาก (< 40 วินาที) จึงมักจะหมดไปก่อนที่จะมีการสะสมจากการกดยาครั้งถัดไป
4. Aerosol, propellant, หรือ driving gas ที่แห้งและเย็น จะพ่นผ่าน artificial airway โดยไม่ผ่านการปรับอุณหภูมิและให้ความชื้นจากทางเดินหายใจส่วนต้นตามธรรมชาติ อาจกระตุ้นให้เกิดหลอดลมหดเกร็งหรือระคายเคืองต่อทางเดินหายใจ มีการศึกษาพบว่าการให้ aerosol ผ่านทาง MDI จะมีประสิทธิภาพดีขึ้นด้วยการต่อ chamber เข้าโดยตรงกับท่อช่วยหายใจ แต่การทดสอบวิธีการบริหารยาเช่นนี้กับหนูทดลองพบว่าทำให้เกิด necrotizing inflammation และ mucosal ulceration คาดว่าเกิดจาก

topical effect ของ oleic acid หรือ CFC ที่ผสมมากับยา

5. อันตรายจากวิธีการในการบริหารยา เช่น การใส่ inspiratory pause และ expiratory pause

6. อุปกรณ์บริหารยาทำงานผิดปกติ นอกจากทำให้ขนาดยาที่ได้รับไม่แน่นอน ยังอาจทำให้ ventilator circuit มีปัญหา

7. อุปกรณ์หรือ adaptor ที่ต่อเพิ่มเติมอาจมีผลกับการทำงานของเครื่องช่วยหายใจ ไม่ว่าจะเป็นในเรื่องของ performance, sensitivity หรือ alarm system

8. การให้ driving gas จาก nebulizer เข้าสู่ ventilator circuit อาจทำให้เกิดการเพิ่ม tidal volume, inspiratory flow และ peak airway pressure ดังนั้นจึงอาจเกิดการเปลี่ยนแปลง pattern ของ ventilator setting โดยไม่ได้ตั้งใจ

9. Driving gas จาก nebulizer อาจทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถ trigger เครื่องช่วยหายใจระหว่าง nebulization ทำให้เกิด alveolar hypoventilation ได้

10. Nebulizer หรือ adaptor มีโอกาสที่จะเกิดการสะสมของ condensate ได้ง่าย อาจเพิ่มอัตราการติดเชื้อในโรงพยาบาลได้จึงควรจะถอดออกทุกครั้งหลังการใช้งาน

11. เนื่องจากยาถูกปล่อยออกมากับลมหายใจออกในปริมาณมาก อาจไปเกาะติดกับ pneumotachograph หรือ transducer ทำให้เครื่องช่วยหายใจทำงานไม่แม่นยำ จึงควรติดตั้ง filter ที่ expiratory limb

ข้อแนะนำ

1. การให้ aerosol therapy ในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจจะได้ปริมาณยาที่เข้าสู่ปอดลดลง ดังนั้นจึงต้องมีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นเพื่อเป็นการชดเชยโดยเฉพาะครั้งแรกสุด อย่างน้อยเพื่อ prime ท่อช่วยหายใจและ circuit

2. ตรวจสอบให้แน่ใจก่อนการบริหารยาว่าผู้ป่วยหายใจเข้ากับเครื่องช่วยหายใจ (patient-ventilator synchrony)

3. พยายามตั้งเครื่องช่วยหายใจให้ได้ tidal volume อย่างน้อย 500 มล. และ duty cycle อย่างน้อย 0.3

4. ควรต่อ adaptor เข้าทาง inspiratory limb โดยให้ห่างจากตำแหน่ง Y อย่างน้อย 30 ซม. ไม่ว่าจะเป็นการบริยาแบบ MDI หรือ nebulizer

5. ต้องถอด artificial nose ออกทุกครั้งก่อนการให้ aerosol therapy

6. ในกรณีที่ใช้ MDI

- พบว่าในผู้ที่หายใจได้ตามปกติ การใช้ยาขยายหลอดลมชนิด CFC-propelled จะมี lung deposition มากกว่ายา hydrofluoroalkane (HFA)-propelled ประมาณ 2 เท่า และพบว่าการบริหารยา HFA-propelled drug ด้วยวิธี MDI ร่วมกับ spacer จะให้จำนวน particle ออกมาได้น้อยกว่า CFC-propelled drug ส่งผลให้ lung deposition ลดลง ดังนั้นการใช้ HFA-propelled drug ในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจอาจต้องระวังปัญหาขนาดยาที่ได้รับไม่เพียงพอ ในทางตรงข้ามการใช้ HFA-propelled steroid กลับจะเพิ่ม lung deposition ได้มากกว่า CFC-propelled steroid เนื่องจากมีการ reformulation ตัวยาให้อยู่ในรูป solution แทนที่จะเป็น suspension แบบเดิม ทำให้ particle มีขนาดเล็กลง เข้าสู่ peripheral airway ดีขึ้น จึงอาจทำให้เกิดปัญหาขนาดยาเกินได้
- เขย่าหลอดยาให้ทั่วถึงก่อนการบริหารยา
- ใช้ chamber หรือ spacer ร่วมด้วย แนะนำให้ใช้ collapsible chamber ในผู้ป่วยที่ต้องการยาบ่อยครั้ง เพื่อหลีกเลี่ยงการ disconnect ระหว่างผู้ป่วยและ ventilator บ่อยๆ
- การบริหารยาพร้อมกับการเริ่มต้นของ inspiratory gas flow จะทำให้ปริมาณยาที่ได้รับเพิ่มขึ้น
- การบริหารยาแต่ละ actuation ให้ทิ้งระยะห่างประมาณ 15-30 วินาที
- ไม่จำเป็นต้องเขย่าหลอดยาระหว่างการกดยาแต่ละครั้ง เนื่องจากการเขย่ายาให้ทั่วถึงก่อนการใช้จะทำให้ยากระจายตัวสม่ำเสมออยู่อย่างน้อย 2-3 นาที ซึ่งเพียงพอแล้ว และอาจเสี่ยงต่อการต่อหลอดยากลับไม่เข้าที่ ทำให้ aerosol output ลดลง
- ยาและ actuator ต้องมาจากบริษัทเดียวกัน เพราะถ้าใช้ไม่ตรงจะทำให้เกิดความแตกต่างของขนาด particle และปริมาณยาที่ออกมา
- ถอด adaptor ออกจาก ventilator circuit หลังการบริหารยาสิ้นสุดทุกครั้ง (ยกเว้น adaptor ชนิด collapsible chamber) ที่แค่หดเก็บก็พอ
- ไม่ใช้ adaptor หรือ spacer ปะปนระหว่างผู้ป่วย

7. ในกรณีที่ใช้ nebulizer

- ในกรณีที่ใช้ external driving gas ถ้าผู้ป่วยใช้ flow trigger อยู่ก่อน ให้เปลี่ยนมาใช้ pressure trigger ชั่วคราว เนื่องจาก flow ที่เพิ่มจากภายนอกตลอดเวลา ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถดึง flow ออกจากระบบได้ถึง sensitivity ทำให้

trigger เครื่องช่วยหายใจไม่ได้ นั่นคือผู้ป่วยจะ trigger เครื่องได้ก็ต่อเมื่อดึง flow เข้าร่างกายได้มากกว่าหรือเท่ากับ ค่า flow sensitivity + driving gas flow rate ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ alveolar hypoventilation

- เติมยาใน reservoir ให้ถึงระดับที่บริษัทกำหนด หรืออย่างน้อย 4-5 มล.ในกรณีใช้ SVN6
- ใช้ driving gas ที่มีความเร็วประมาณ 6-10 ลิตร/นาที (ประมาณ 8 ลิตร/นาทีจะเหมาะสมสำหรับ nebulizer ส่วนใหญ่)
- Nebulizer ที่อาศัยก๊าซจากแหล่งผลิตนอกเครื่องช่วยหายใจ อาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง tidal volume, oxygen concentration และทำให้ผู้ป่วย trigger เครื่องยากขึ้น ดังนั้นอาจจำเป็นต้องลด set tidal volume แล้วดูจาก exhaled tidal volume ว่าเพียงพอหรือไม่ ร่วมกับเพิ่ม set respiratory rate เพื่อคงระดับ minute ventilation ไว้ และเปลี่ยนกลับเมื่อการบริหารยาสิ้นสุดแล้ว
- Nebulizer ที่อาศัยก๊าซจากแหล่งผลิตนอกเครื่องช่วยหายใจ อาจทำให้ heated circuit ทำงานผิดปกติ
- ถึงแม้ว่าความชื้นจะทำให้ aerosol delivery ลดลงเกือบร้อยละ 40 แต่ก็ยังแนะนำให้ humidifier ควบคู่ไปกับ nebulizer เพื่อป้องกันอันตรายจาก dry gas และผลดังกล่าวสามารถชดเชยด้วยการเพิ่มขนาดยาได้ ยกเว้นแต่ในกรณีที่ใช้ artificial nose หรือยามีราคาแพงมาก
- การใช้ spacer เสริมจะเพิ่ม lung deposion ระหว่างการบริหารยาด้วย nebulizer ได้อีกร้อยละ 30
- ถอด nebulizer ออกจาก ventilator circuit หลังการบริหารยาสิ้นสุดทุกครั้ง ไม่ใช้ nebulizer ปะปนระหว่างผู้ป่วย
- ในการให้ continuous nebulizer ควรเปลี่ยนหรือทำการฆ่าเชื้ออุปกรณ์ nebulizer เมื่อสิ้นสุดการบริหารยาหรือทุก 24 ชั่วโมง หรือเมื่อไรก็ตามที่เห็นว่าสกปรก ไม่ให้ล้าง nebulizer ด้วยน้ำประปาให้ใช้น้ำกลั่นบริสุทธิ์ในการล้างและปล่อยผึ่งลมให้แห้งเองเท่านั้น
- การเติมยาต้องใช้ aseptic technique นิยมชนิด single-dose nebule มากกว่า multi-dose vial เพราะโอกาสปนเปื้อนน้อยกว่า

8. โดยรวมแล้วผลการรักษาจากการบริหารยาทั้งในรูป MDI with spacer หรือ nebulizer ไม่แตกต่างกัน แต่ข้อดีของวิธีแรกคือประหยัดค่าใช้จ่ายและเวลา บริหารยาได้ง่าย ขนาดและจำนวน particle แน่นอนกว่า และโอกาสปนเปื้อนน้อยกว่า

9. บุคลากรต้องสัมผัสกับตัวยาที่ถูกปล่อยออกสู่สิ่งแวดล้อม แม้ยังไม่มีการศึกษาถึง passive exposure ของบุคลากรที่สัมผัสกับละอองยาขยายหลอดลมหรือสเตียรอยด์มากนัก แต่ก็ควรพยายามหลีกเลี่ยงเท่าที่จะทำได้

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Fink JB, Tobin MJ, Dhand R. Bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients. Respir Care 1999;44:53-69.
2. AARC Clinical Practice Guideline. Selection of device administration of bronchodilator and evaluation of response to therapy in mechanically ventilated patients respiratory care. Respir Care 1999;44:105-13.
3. AARC Clinical Practice Guideline. Selection of aerosol delivery device. Respir Care 1992;37:891-7.
4. Dhand R. Special problems in aerosol delivery: artificial airways. Respir Care 2000;45:636-45.
5. Timothy B. Aerosol therapy during mechanical ventilation. AARC Times 2000:18-24.
6. AARC Clinical Practice Guideline. Assessing response to bronchodilator therapy at point of care. Respir Care 1995; 40: 1300-7.

28 Dyspepsia

สุพจน์ นิ่มอนงค์

คำจำกัดความ

หมายถึง อาการปวดท้องหรืออึดอัดไม่สบายท้องบริเวณลิ้นปี่

สาเหตุ

1. Functional dyspepsia (FD) ร้อยละ 60-90
2. แผลเป็ปติก ร้อยละ 8-25
3. โรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease, GERD) ร้อยละ 3-15
4. มะเร็งกระเพาะอาหาร ร้อยละ 1-3
5. โรคตับและทางเดินน้ำดี ร้อยละ 10

Functional Dyspepsia

คำจำกัดความ

คำจำกัดความของ FD ตาม Rome III criteria คือ

1. มีอาการอย่างน้อย 1 อย่าง ต่อไปนี้
   - แน่นท้องหลังรับประทานอาหาร (postprandial fullness)
   - อิ่มเร็ว (early satiety)
   - ปวดลิ้นปี่ (epigastric pain)
   - แสบร้อนลิ้นปี่ (epigastric burning)
2. อาการไม่ได้เกิดจาก structural disease
3. มีอาการอย่างน้อยในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา โดยมีระยะเวลาที่เกิดอาการอย่างน้อย 6 เดือนก่อนได้รับการวินิจฉัย

แบ่งผู้ป่วย FD ออกเป็น 2 กลุ่มตามลักษณะอาการปวดท้อง ได้แก่

1. Epigastric pain syndrome (EPS)
2. Postprandial distress syndrome (PDS)

พยาธิสรีรวิทยา

ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่

1. การเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารผิดปกติทั้ง gastric emptying และ gastric accommodation
2. การเพิ่มขึ้นของการรับรู้ของประสาทรับความรู้สึก (visceral hypersensitivity)
3. การติดเชื้อ *Helicobacter pylori*
4. ความแปรปรวนทางประสาทและฮอร์โมน
5. พันธุกรรม
6. ภาวะเครียดและจิตใจ

การวินิจฉัย

ผู้ป่วยควรได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียดเพื่อแยกอาการปวดท้องที่เกิดจาก biliary colic หรือ irritable bowel syndrome (IBS) ออกไป พบว่าเกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย FD มี IBS ร่วมด้วยและบางครั้งอาจแยกอาการปวดท้องได้ยากระหว่าง FD กับ GERD โดยเฉพาะในกลุ่ม non-erosive reflux disease (NERD) ผู้ป่วย FD บางราย อาจมีอาการเรอ คลื่นไส้ อาเจียน บางรายอาจมีอาการแสบร้อนหน้าอกหรือเรอเปรี้ยวนานๆ ครั้ง แต่ไม่ใช่อาการเด่น

ผู้ป่วย dyspepsia ควรได้รับการสืบค้นเพื่อแยกโรคอื่นที่อาจมาด้วยอาการ dyspepsia ได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีสัญญาณอันตราย (alarm feature) ได้แก่

- อายุมากกว่า 55 ปี
- ปวดท้องรุนแรงจนต้องตื่นกลางดึก
- น้ำหนักลด
- อาเจียนเป็นเลือด หรือถ่ายดำ
- กลืนติด, กลืนลำบาก
- อาเจียนเรื้อรัง
- ซีด
- เหลือง
- ตับ, ม้าม, ต่อมน้ำเหลืองโต
- ไข้
- คลำพบก้อนในท้อง
- ท้องอืดมาก
- ขับถ่ายอุจจาระผิดปกติ
- ประวัติโรคมะเร็งระบบทางเดินอาหารในครอบครัว

ผู้ป่วยที่ไม่มีสัญญาณอันตราย ให้ทบทวนการใช้ยา

ที่อาจทำให้มีอาการ dyspepsia ดัง**ตารางที่ 28.1**

ผู้ป่วยที่มีอาการ dyspepsia เป็นครั้งแรกและไม่มีสัญญาณอันตราย หากมีอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไปควรได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นเนื่องจากมีอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งกระเพาะอาหารสูงขึ้น ส่วนผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 55 ปี ไม่มีความจำเป็นต้องส่องกล้องเนื่องจากร้อยละ 80 เป็น FD และมีโอกาสพบมะเร็งน้อยมากๆ ยกเว้นในบางรายอาจจำเป็นต้องทำเพื่อยืนยันสาเหตุของโรคและลดความวิตกกังวลของผู้ป่วย

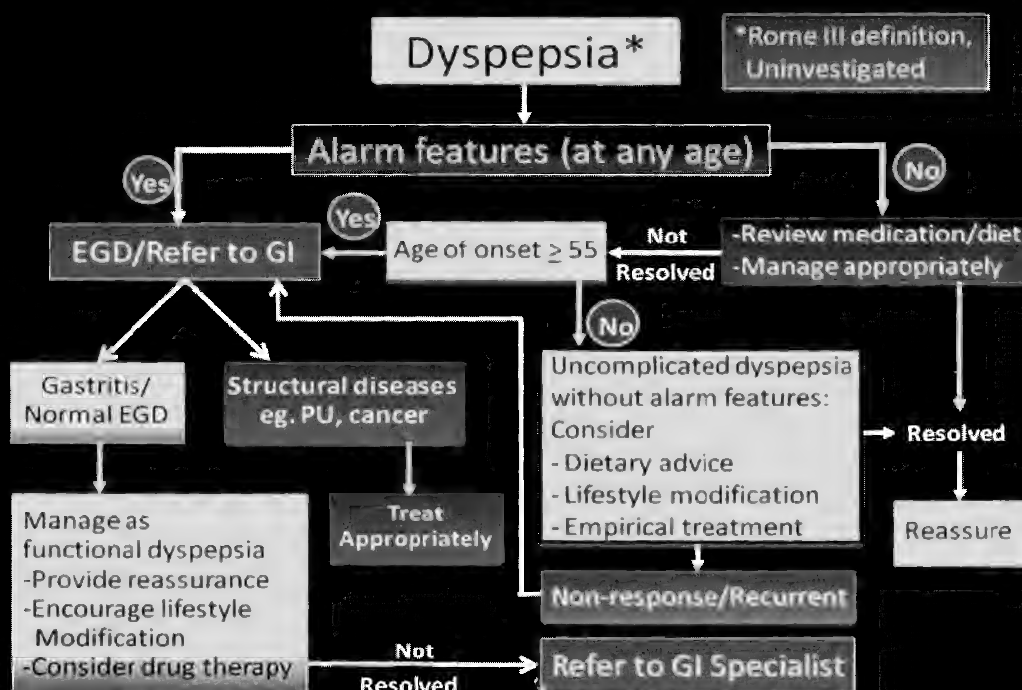
ตารางที่ 28.1 ยาที่เป็นสาเหตุของ dyspepsia

• NSAID แอสไพริน
• ยาปฏิชีวนะ ได้แก่ penicilin, sulphonamides, macrolides, doxycycline, trtracycline เป็นต้น
• ยาประเภทฮอร์โมน ได้แก่ อินซูลิน, ยากินเพื่อลดระดับน้ำตาล (Oral anti-diabetics), สโตรเจน และ กลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์
• ยาที่มีฤทธิ์ต่อหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ digoxin, calcium channel blockers
• โปแตสเซี่ยม (potassium supplement)
• ยาที่มีผลต่อกล้ามเนื้อและกระดูก ได้แก่ alendronate
• ยาขยายหลอดลม ได้แก่ theophylline

การรักษา

1. ให้คำแนะนำเรื่องการปฏิบัติตนและปรับพฤติกรรมการใช้ชีวิต ได้แก่
   - กินอาหารให้ตรงเวลา
   - หลีกเลี่ยงอาหารรสจัด ของหมักดอง น้ำอัดลม กาแฟ โกโก้ และเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์
   - ไม่ควรกินอิ่มจนเกินไปหรือนอนทันทีหลังกินอาหารอิ่มใหม่ๆ
   - หลีกเลี่ยงการใส่กางเกง กระโปรง หรือคาดเข็มขัดที่รัดแน่นเกินไป
   - งดสูบบุหรี่
   - งดใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)
   - ลดน้ำหนัก ถ้ามีน้ำหนักเกิน
   - ออกกำลังกายแบบแอโรบิกอย่างสม่ำเสมอ
2. การให้ยา ได้แก่
   - Antisecretory drug ได้แก่ histamine-2 receptor antagonist (H_2-RA) และ proton pump inhibitor (PPI) ได้ผลดีกว่ายาหลอกร้อยละ 22 และ 14 ตามลำดับ โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีอาการแบบ epigastric pain syndrome โดยการเริ่มต้นด้วยยาที่มีฤทธิ์ลดกรดน้อยและปรับเปลี่ยนเป็นยาที่มีฤทธิ์ลดกรดสูงขึ้นเมื่อไม่ตอบสนองต่อการรักษา

GI



ภาพที่ 28.1 แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย dyspepsia โดยสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

(step up) ให้ผลการรักษาที่ 6 เดือนไม่แตกต่างจากวิธี step down

- Antacid, bismuth, sucralfate พบว่าไม่ได้ประโยชน์ในการรักษาเมื่อเทียบกับยาหลอก
- Prokinetic drug ได้แก่ cisapride, itopride, mosapride, domperidone พบว่าได้ผลดีโดยเฉพาะในกลุ่มที่มีอาการแบบ postprandial distress syndrome
- การกำจัดเชื้อ *Helicobacter pylori* ได้ประโยชน์ไม่มาก ได้ผลดี 1 ราย ในผู้ป่วยจำนวน 15 รายที่กำจัดเชื้อได้จึงยังไม่แนะนำให้ตรวจหาและทำการรักษาในผู้ป่วย FD โดยทั่วไป
- Antidepressant และ anxiolytic agent มีรายงานไม่มากนัก กลุ่มที่อาจได้ประโยชน์ได้แก่ tricyclic antidepressant, tetracyclic antidepressant และ selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) พิจารณาให้ในรายที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดการหลั่งกรดหรือยากลุ่ม prokinetic แล้วไม่ดีขึ้น
- ยาอื่นๆ เช่น capsaicin ซึ่งเป็นสารที่สกัดมาจากพริก หรือ Iberogast ซึ่งเป็นยาตำรับสมุนไพร

3. การรักษาทางด้านจิตใจ ได้แก่ insight-oriented psychotherapy, relaxation and stress management, behavioral therapy, hypnotherapy และ biofeedback

4. ติดตามผู้ป่วย ให้คำแนะนำและความมั่นใจแก่ผู้ป่วย ตลอดจนทำการสืบค้นในรายที่อาการไม่ดีขึ้นที่ยังไม่เคยตรวจสืบค้นเพิ่มเติมมาก่อน

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย dyspepsia โดยสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2553 แสดงดัง**ภาพที่ 28.1**

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วย Dyspepsia และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: บริษัท จิรังรัชต์ จำกัด; 2542.
2. สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วย Dyspepsia และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ในประเทศไทย พ.ศ. 2553. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร; 2553.
3. Quigley EMM, Keohane J. Dyspepsia. Curr Opin Gastroenterol 2008;24:692-7.
4. Talley NJ. Dyspepsia. Gastroenterology 2003;125:1219-26.
5. Ford AC, Moayyedi P. Current guidelines for dyspepsia management. Dig Dis 2008;26:225-30.
6. Saad RJ, Chey WD. Current and emerging therapies for functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:475-92.
7. Moayyedi P, Shelly S, Deeks JD. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia (Review). The Cochrane Library 2009, Issue 1.
8. Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. Am J Gastroenterol 2005;100:2324-37.

29 Gastroesophageal Reflux Disease

สุพจนี นิ่มอนงค์

คำจำกัดความ

Gastroesophageal reflux disease (GERD) หมายถึงโรคที่มีการไหลย้อนของกรด น้ำย่อย หรืออาหารในกระเพาะอาหาร (refluxate) ขึ้นมาสู่หลอดอาหาร

อาการ

1. **Typical GERD** ประกอบด้วย อาการแสบยอดอก (heartburn) และ/หรือ ขย้อนหรือสำรอก (regurgitation)

2. **Atypical GERD** ได้แก่

- อาการเจ็บหน้าอกที่เกิดจากหลอดอาหาร (noncardiac chest pain)
- อาการทางระบบทางเดินหายใจ ได้แก่ ไอเรื้อรัง, หอบหืด, ปอดอักเสบซ้ำๆ
- อาการทางระบบหู คอ จมูก ได้แก่ เสียงแหบ, จุกแน่นลำคอ (globus), ไซนัสอักเสบ, หูชั้นกลางอักเสบ
- อาการอื่นๆ เช่น ฟันผุ, มีกลิ่นปาก

การวินิจฉัย

ใน typical GERD สามารถวินิจฉัยจากอาการที่เข้าได้ ส่วน atypical GERD ต้องอาศัยการตรวจค้นเพิ่มเติม ได้แก่ การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (esophagogastroduodenoscopy, EGD) หรือ ambulatory 24 hour pH monitoring

ข้อบ่งชี้ในการส่องกล้อง

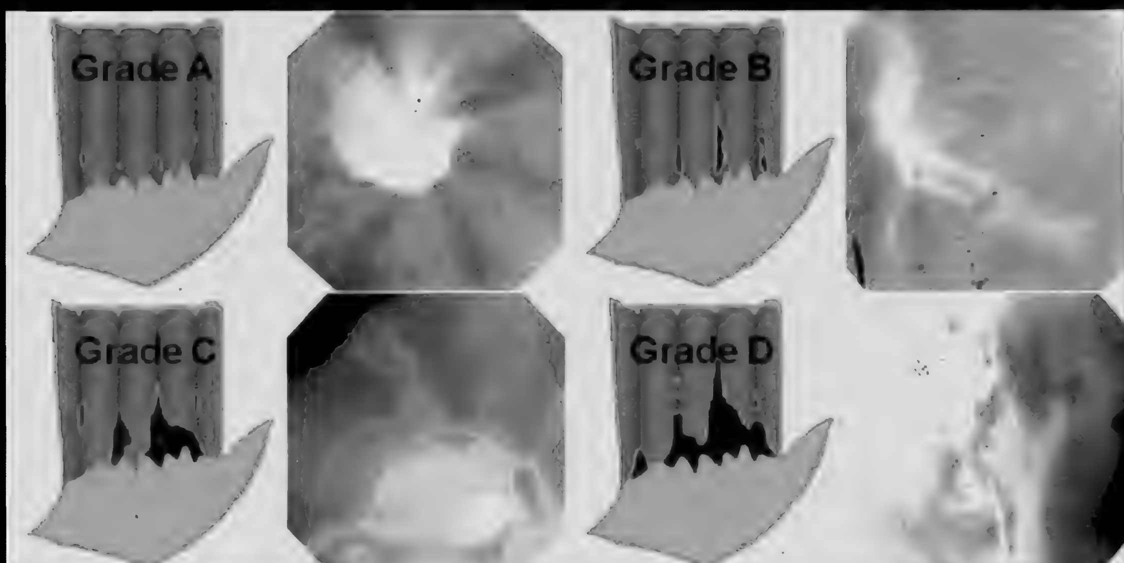
1. ผู้ป่วยที่มีอาการเตือน (alarm feature) ได้แก่ กลืนเจ็บ (odynophagia) กลืนลำบาก (dysphagia) อาเจียนบ่อยๆ อาเจียนเป็นเลือด ซีด น้ำหนักลด มีไข้

2. ผู้ป่วย atypical GERD ควรได้รับการส่องกล้องและตรวจอื่นๆ เพิ่มเติมตามความเหมาะสม เช่น ผู้ป่วยที่มาด้วยเสียงแหบควรปรึกษาแพทย์ทางหู คอ จมูก ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอก ควรปรึกษาแพทย์เชี่ยวชาญโรคหัวใจ

3. ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา proton pump inhibitor (PPI)

4. ผู้ป่วยที่สงสัยว่ามี severe esophagitis หรือมีภาวะแทรกซ้อนของ GERD เช่น Barrett's esophagus ได้แก่ ผู้ที่มีอาการรุนแรงหรือมีอาการเป็นระยะเวลานานหลายปี

ลักษณะจากการส่องกล้องแบ่งความรุนแรงตาม Los Angeles (LA) classification (**ภาพที่ 29.1**)



ภาพที่ 29.1 Los Angeles (LA) classification of GERD

การรักษา

การปฏิบัติตัว

1. หลีกเลี่ยงอาหารมันมากๆ อาหารที่มีรสเปรี้ยวจัด กาแฟ น้ำอัดลม ช็อคโกแลต มินท์ กล้วยหอม หรืออาหารที่มีส่วนประกอบของมะเขือเทศ
2. หลีกเลี่ยงการกินอาหารปริมาณมากๆในแต่ละมื้อ หรือกินอาหารช่วงก่อนนอน ไม่ควรนอนหรือเอนตัวลงทันทีหลังกินเสร็จอย่างน้อย 2 ชม.
3. งดสูบบุหรี่
4. ลดน้ำหนัก หากมีภาวะอ้วน
5. นอนเตียงที่ยกศีรษะให้สูงขึ้น หรือนอนในท่าตะแคงซ้าย
6. หลีกเลี่ยงยาที่มีผลให้กล้ามเนื้อหูรูดของหลอดอาหารคลายตัว เช่น anticholinergic, theophylline, tricyclic antidepessant, calcium channel blocker, beta adrenergic agonist, nitrate และ alendronate

การรักษาด้วยยา

1. **PPI** ขนาดมาตรฐาน ได้แก่
   - Omeprazole 20 มก./วัน
   - Lansoprazole 30 มก./วัน
   - Pantoprazole 40 มก./วัน
   - Rabeprazole 20 มก./วัน
   - Esomeprazole 40 มก./วัน
2. **H_2-receptor antagonist (H_2RA)** ใช้ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ PPI หรือใช้ร่วมกับ PPI เพื่อคุมอาการช่วงกลางคืน ได้แก่
   - Cimetidine 800 มก./วัน
   - Ranitidine 300 มก./วัน
   - Famotidine 40 มก./วัน
3. **Prokinetic drug** เช่น domperidone ใช้ร่วมกับ PPI หรือ H_2RA ออกฤทธิ์โดยทำให้กล้ามเนื้อหูรูดที่หลอดอาหารปิดสนิทมากขึ้น
4. **Antacid** ช่วยบรรเทาอาการแสบร้อนยอดอกเมื่อมีอาการ

Maintenance Therapy

GERD เป็นโรคเรื้อรัง หลังจากที่ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นในช่วงแรก ควรให้การรักษาในระยะยาวเพื่อหวังให้ผู้ป่วยมีอาการน้อยที่สุด โดยมีแนวทางการรักษาในระยะยาวหลายแบบดังนี้

- **On-demand therapy** เป็นการรักษาโดยให้ผู้ป่วยกินยาช่วงสั้นๆ เฉพาะช่วงที่มีอาการ และหยุดยาเมื่อไม่มีอาการแล้วอย่างน้อย 24 ชม. เหมาะสำหรับผู้ที่มีอาการน้อยหรือมีอาการนานๆครั้ง
- **Intermittent therapy** เป็นการรักษาโดยให้ยาจนคุมอาการผู้ป่วยได้เป็นช่วงระยะเวลาสั้นๆ เช่น 1-2 สัปดาห์ แล้วค่อยหยุดยา
- **Continuous treatment** เป็นการรักษาโดยให้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานในผู้ป่วยที่มีอาการต่อเนื่องไม่หายขาด ในกลุ่มนี้อาจให้การรักษาแบบ step down strategy (**ภาพที่ 29.2**) โดยให้ยาขนาดสูงในตอนแรก และลดยาลงเมื่ออาการดีขึ้น

การรักษา Atypical GERD

แนะนำให้ใช้ double dose PPI นาน 4-8 สัปดาห์ใน noncardiac chest pain และ 12 สัปดาห์ ใน atypical GERD กลุ่มอื่นๆ ในระยะยาวอาจต้องให้ยาแบบต่อเนื่อง เนื่องจากมักตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาไม่ดี

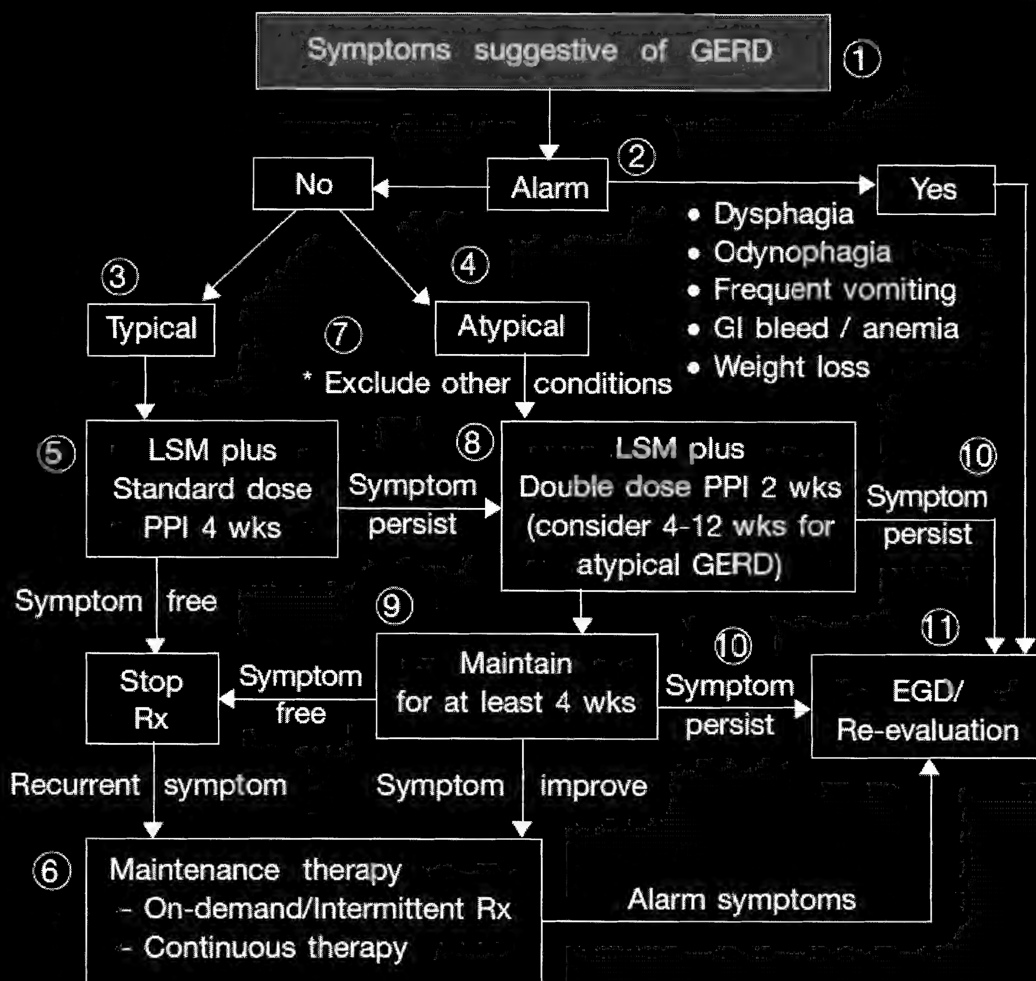
การรักษา Refractory GERD

ควรสอบถามประวัติการกินยาว่าถูกต้องครบถ้วนหรือไม่ แนะนำการปฏิบัติตัว และสอบถามผู้ป่วยว่าปฏิบัติตัวถูกต้องหรือไม่ ควรได้รับการส่องกล้องในกรณีที่ไม่เคยตรวจมาก่อน ถ้าผลส่องกล้องปกติแต่ยังสงสัยว่าผู้ป่วยเป็น GERD ให้พิจารณาทำ ambulatory pH monitoring ถ้าพบว่ามี abnormal acid reflux หรือในกรณีที่ผลส่องกล้องมี erosive esophagitis มีแนวทางปฏิบัติดังนี้

- เพิ่มยา H_2RA (ranitidine 150 มก. หรือ cimetidine 400 มก.) ก่อนนอน ในกรณีที่มีภาวะ nocturnal acid breakthrough ถ้าอาการยังไม่ดีขึ้น ให้เพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า
- เพิ่มขนาดยา PPI และให้ long term maintenance

Highest efficacy	Double dose PPI + Bed time H_2RA
↓	Double dose PPI
	Full (standard) dose PPI
	Half dose PPI
	Standard dose H_2RA + Prokinetics
Lowest efficacy	Standard dose H_2RA or Prokinetics

ภาพที่ 29.2 Step down strategy



ภาพที่ 29.3 แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย GERD โดยสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

treatment แบบ step down strategy

• พิจารณาเปลี่ยนชนิดของ PPI

• ในกรณีที่เป็น Barrett's esophagus อาจต้องใช้ยา PPI เป็นเวลานานร่วมกับการส่องกล้องเฝ้าระวังมะเร็งหลอดอาหาร

• ในกรณีที่อาการยังไม่ดีขึ้น ควรพิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัด เช่น fundoplication หรือ endoscopic treatment

ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด

1. ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยาหรือมีผลข้างเคียงจากยา

2. ผู้ป่วยที่ไม่ต้องการกินยาต่อและต้องการผ่าตัด โดยเฉพาะผู้ป่วยอายุน้อย

3. ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนของ GERD เช่น Barrett's esophagus, peptic stricture

4. ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจาก hiatal hernia ขนาดใหญ่ เช่น มีเลือดออก หรือมีภาวะกลืนลำบาก

5. ผู้ป่วย atypical GERD ที่มีภาวะกรดไหลย้อนจากการตรวจ 24 hour pH monitoring

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย GERD

โดยสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยแสดงใน**ภาพที่ 29.3**

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. ชมรมโมทิลิตี้แห่งประเทศไทย สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคกรดไหลย้อนในประเทศไทย. บริษัท ยูเนี่ยน ครีเอชั่น จำกัด; 2547.
2. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2005;100:190-200.

3. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease.

4. Americal Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE). Role of endoscopy in the management of GERD. Gastrointestinal endoscopy 2007;66:219-24.

30 Peptic Ulcer and Complications

สุพจน์ นิ่มอนงค์
สุพจน์ พงศ์ประสบชัย

สาเหตุ

สาเหตุที่พบบ่อยของแผลเป็ปติก (peptic ulcer) ได้แก่

- ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)
- การติดเชื้อ *Helicobacter pylori (H. pylori)*
- Stress-related mucosal disease (SRMD)

สาเหตุอื่นๆ ที่พบได้ไม่บ่อย ได้แก่

1. ภาวะที่มีการหลั่งกรดมากผิดปกติ เช่น Zollinger-Ellison syndrome, antral G-cell hyperplasia, mastocytosis, basophilic leukemia
2. การติดเชื้อ เช่น herpes simplex virus type I, cytomegalovirus
3. Crohn's disease
4. แผลมะเร็ง เช่น adenocarcinoma และ gastric lymphoma

อาการ

- Peptic ulcer pain syndrome ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องหรือ dyspepsia โดยมีลักษณะที่ช่วยสนับสนุน คือ เป็นเรื้อรัง (chronicity) เป็นๆ หายๆ (periodicity) มีอาการไม่คงที่ระหว่างวันโดยจะมีอาการสัมพันธ์กับมื้ออาหาร (daily rhythm) และอาจมีปวดกลางดึก (night pain) หรือปวดจนตื่น (awakening pain) ตรวจร่างกายมักปกติ อาจมีการกดเจ็บเล็กน้อยบริเวณลิ้นปี่
- อาการของภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ อาเจียนเป็นเลือด, ถ่ายดำ, ปวดท้องรุนแรงเฉียบพลันจากแผลเป็ปติกทะลุ (peptic perforation), คลื่นไส้อาเจียนมากหลังกินอาหาร จาก gastric outlet obstruction เป็นต้น

การวินิจฉัย

1. ประวัติและตรวจร่างกาย
2. การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (esophagogastroduodenoscopy, EGD)
3. ภาพถ่ายรังสี ได้แก่ upper GI study

การวินิจฉัยการติดเชื้อ *H. pylori*

1. การเพาะเชื้อจากชิ้นเนื้อ
2. การตรวจทางพยาธิวิทยา
3. การตรวจซีโรโลยี
4. การตรวจ rapid urease test
5. การตรวจ urea breath test

การตรวจด้วยวิธีการเพาะเชื้อจากชิ้นเนื้อเป็นวิธีที่ยุ่งยาก มีราคาแพง มักทำในกรณีที่ต้องการทราบภาวะการดื้อยาของเชื้อหรือเพื่อการศึกษาวิจัย การตรวจซีโรโลยีมีข้อจำกัดเนื่องจากประเทศไทยมีความชุกของเชื้อ *H. pylori* สูง (ประมาณร้อยละ 30-50 ของประชากร) การมีซีโรโลยีเป็นบวกไม่สามารถบอกได้ว่าเป็นการติดเชื้อขณะนี้หรือเป็นในอดีต และการทดสอบมีความไวและความจำเพาะต่ำ วิธีที่ดีและเหมาะสมสำหรับประเทศไทยในปัจจุบันคือ การส่องกล้อง EGD และตัดชิ้นเนื้อจากเยื่อบุกระเพาะอาหารบริเวณ antrum และ body ส่งตรวจ rapid urease test หากให้ผลลบให้ส่งชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิต่อไป สำหรับการตรวจ urea breath test มีความไวและความจำเพาะสูง จึงดีทั้งเพื่อการวินิจฉัยและติดตามผลการรักษา แต่ยังใช้ไม่เป็นที่แพร่หลายมากนัก

ผู้ป่วย Dyspepsia ที่ควรได้รับการตรวจหาเชื้อ *H. pylori* ขณะส่องกล้อง

1. แผลในกระเพาะอาหาร (gastric ulcer) หรือดูโอดีนัม (duodenal ulcer) ไม่ว่าแผลจะอยู่ในระยะใด
2. Hemorrhagic / erosive gastritis
3. Atrophic gastritis
4. Mucosal-associated lymphoid tissue (MALT)
5. เคยได้รับการผ่าตัดกระเพาะอาหารเนื่องจากเป็นมะเร็ง
6. ผู้ที่ต้องรับประทานยาแอสไพรินในระยะยาวและมีความเสี่ยงที่จะเกิดแผลหรือภาวะแทรกซ้อนจากแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น
7. ผู้ที่รับประทานยาแอสไพรินขนาดต่ำในระยะยาว

และมีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นหรือแผลทะลุ

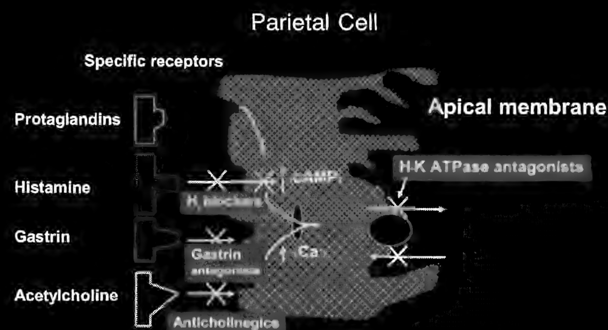
8. ผู้ที่ต้องรับประทานยา NSAID ในระยะยาว
9. ผู้ที่มีญาติสายตรงเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร
10. ผู้ป่วยต้องการ

การรักษา

1. การให้ความรู้และคำแนะนำในการปฏิบัติตัวแก่ผู้ป่วย ได้แก่ การเลิกสูบบุหรี่ และหลีกเลี่ยงการกินยาแก้ปวดกลุ่ม NSAID

2. การให้ยารักษาแผล ซึ่งมีตำแหน่งที่ออกฤทธิ์แตกต่างกัน (**ภาพที่ 30.1**)

- **Antacid** ออกฤทธิ์โดยยับยั้งเป๊ปซินและทำให้แผลหายโดยจับกับน้ำดีและช่วยในกระบวนการ angiogenesis



ภาพที่ 30.1 ตำแหน่งในการออกฤทธิ์ของยาชนิดต่างๆ ที่ parietal cell

แต่ต้องกินปริมาณมากซึ่งอาจทำให้มีอาการท้องเสียหรือท้องผูกได้

- **H_2-receptors antagonist (H_2RA)** ได้แก่ cimetidine, ranitidine, famotidine ยับยั้งการหลั่งกรดโดยออกฤทธิ์ที่ histamine receptor ควรกินยาวันละ 1-2 ครั้ง นาน 8 สัปดาห์
- **Sucralfate** ทำให้แผลหายโดยช่วยในกระบวนการ angiogenesis และการสร้างเนื้อเยื่อแกรนูเลชั่น ควรกินก่อนอาหารและหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยโรคไตเนื่องจากอาจเกิดภาวะพิษจากอะลูมิเนียมได้
- **Prostaglandin analogue** ได้แก่ misoprostol (PGE1 analogue) ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นให้มีการสร้างเมือกและไบคาร์บอเนตที่เยื่อบุกระเพาะอาหารมากขึ้น แต่มีผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ อาการถ่ายเหลว และควรระมัดระวังในหญิงวัยเจริญพันธุ์เนื่องจากทำให้มีการแท้งบุตรได้
- **Proton pump inhibitors (PPI)** ได้แก่ omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole และ esomeprazole ยับยั้งการหลั่งกรดได้มากที่สุดโดยออกฤทธิ์ที่ hydrogen-potassium ATPase ควรรับประทานยาก่อนอาหารไม่เกินครึ่งชั่วโมง

3. การกำจัดเชื้อ *H. pylori*

สูตรยาที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* แสดงดังตารางที่ 30.1 ประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อประมาณร้อยละ 70-98 ขึ้นอยู่กับ compliance ของผู้ป่วย, ระยะ

ตารางที่ 30.1 สูตรยาที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori*

Standard proton pump inhibitor (PPI)-based triple therapy: 7-14 วัน
PPI, amoxicillin 1 กรัม, clarithromycin 500 มก. วันละ 2 ครั้ง
PPI, metronidazole 400 มก., clarithromycin 500 มก. วันละ 2 ครั้ง
PPI, amoxicillin 1 กรัม, metronidazole 400 มก. วันละ 2 ครั้ง
Quadruple therapy: 14 วัน
PPI, bismuth 240 มก. วันละ 2 ครั้ง, metronidazole 400 มก. วันละ 2-3 ครั้ง, tetracycline 500 มก. วันละ 4 ครั้ง
Levofloxacin-based triple therapy: 10 วัน
PPI, levofloxacin 250-500 มก., amoxicillin 1 กรัม วันละ 2 ครั้ง
Rifabutin-based triple therapy: 7-10 วัน
PPI, rifabutin 150 มก., amoxicillin 1 กรัม วันละ 2 ครั้ง
Sequential therapy: 10 วัน
PPI, amoxicillin 1 กรัม วันละ 2 ครั้ง × 5 วัน, ต่อด้วย PPI, clarithromycin 500 มก., tinidazole 500 มก. วันละ 2 ครั้ง × 5 วัน
Concomitant therapy: 10 วัน
PPI, amoxicillin 1 กรัม, clarithromycin 500 มก. วันละ 2 ครั้ง, metronidazole 400 มก. วันละ 3 ครั้ง

เวลาที่กินยา และความชุกของเชื้อดื้อยา โดยเฉพาะเชื้อที่ดื้อยา clarithromycin

ข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยในช่วง 2-3 ปีที่ผ่านมา พบว่า PPI-based triple therapy ที่ให้ PPI ร่วมกับ amoxicillin และ clarithromycin เป็นเวลา 7-10 วัน มีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อประมาณ ร้อยละ 69 ซึ่งต่ำกว่าในอดีตมาก เนื่องจากมีอัตราการดื้อของเชื้อต่อ clarithromycin สูงขึ้น จึงมีการศึกษาสูตรยาใหม่ๆ ได้แก่ สูตรยาแบบ sequential โดย 5 วันแรกให้ PPI ร่วมกับ amoxioillin แล้วตามด้วย PPI ร่วมกับ metronidazole และ clarithromycin อีก 5 วัน รวมระยะเวลาการให้ยาทั้งสิ้น 10 วัน การศึกษาในประเทศไทยพบว่าได้ผลร้อยละ 95 แต่การรักษาในช่วง 5 วันแรก ห้ามใช้ clarithromycin หรือ metronidazole แทน amoxicillin ดังนั้นผู้ป่วยที่แพ้ penicillin จึงไม่สามารถใช้สูตรยานี้ได้ ควรใช้สูตรยาที่มี bismuth, levofloxacin หรือ rifabutin แทน

ตารางที่ 30.2 ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบทางเดินอาหารจาก NSAID

High risk
1. มีประวัติเคยเป็นแผลเป็ปติกที่มีภาวะแทรกซ้อน
2. ปัจจัยเสี่ยง > 2 ข้อ
Moderate risk (ปัจจัยเสี่ยง 1 - 2 ข้อ)
1. อายุ > 65 ปี
2. ใช้ NSAID ขนาดสูง
3. มีประวัติเคยเป็นแผลเป็ปติกที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน
4. รับประทานแอสไพริน คอร์ติโคสเตียรอยด์ หรือยาต้านเลือดแข็ง
Low risk
1. ไม่มีปัจจัยเสี่ยงข้างต้น

ระยะเวลาในการรักษา

- Gastric ulcer ให้ยา PPI นาน 6-8 สัปดาห์
- Duodenal ulcer ให้ยา PPI นาน 4-6 สัปดาห์
- ในกรณีที่มีการติดเชื้อ *H. pylori* และได้ให้การรักษาด้วยการกำจัดเชื้อแล้ว ไม่มีความจำเป็นต้องให้ยารักษาแผลอีก ยกเว้นเป็นแผลที่มีภาวะแทรกซ้อน ยังมีอาการ dyspepsia หรือผู้ป่วยมีโรคร่วมมาก

4. การติดตามผลการรักษา

- การหายของแผล ให้ดูอาการเป็นสำคัญ ไม่จำเป็นต้องส่องกล้องตรวจซ้ำ ยกเว้นในกรณีที่เป็นแผลที่มีภาวะแทรกซ้อนหรือ gastric ulcer ที่มีขนาดใหญ่ตั้งแต่ 1 ซม. ขึ้นไป ในกรณีนี้ต้องทำการตรวจชิ้นเนื้อซ้ำเสมอในกรณีที่แผลยังไม่หายเพื่อดูว่าเป็นมะเร็งหรือไม่
- การติดเชื้อ *H. pylori* ไม่มีความจำเป็นต้องส่องกล้องตรวจหรือตรวจ urea breath test เพื่อยืนยันว่ากำจัดเชื้อได้ผล ยกเว้นในกรณีที่เป็นแผลที่มีภาวะแทรกซ้อน อาการไม่ดีขึ้น หรือมีอาการกลับเป็นซ้ำ และในกรณีที่ผู้ป่วยต้องการ ในกรณีที่การกำจัดเชื้อครั้งแรกล้มเหลว แนะนำให้รักษาซ้ำโดยเปลี่ยนสูตรยา

การป้องกันแผลเป็ปติกจาก NSAID

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับยา NSAID ควรประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร (**ตารางที่ 30.2**) และความเสี่ยงต่อโรคหัวใจของผู้ป่วย โดยมีแนวทางปฏิบัติดัง**ตารางที่ 30.3**

การป้องกัน Stress-related Mucosal Disease

ผู้ป่วยในที่ควรได้รับการป้องกัน

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด SRMD ที่จะมีเลือดออกจนมีความสำคัญทางคลินิก (clinically important bleeding, CIB)

ตารางที่ 30.3 แนวทางการป้องกัน NSAID-related ulcer complication

	Gastrointestinal risk		
	Low	**Moderate**	**High**
Low CV risk	Nonseletive NSAID alone	Nonselective NSAID + PPI / misoprostol	Coxib + PPI / misoprostol
High CV risk (needs ASA)	Naproxen + PPI / misoprostol	Naproxen + PPI / misoprostol	Alternative treatment (Avoid NSAID or Coxib)

คือ ภาวะการหายใจล้มเหลว (ต้องใส่เครื่องช่วยหายใจอย่างน้อย 48 ชม., ความเสี่ยง 15.6 เท่า) ภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติ (ทั้งภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และ coagulopathy, ความเสี่ยง 4.3 เท่า) และอีก 2 ภาวะคือ ภาวะไฟไหม้น้ำร้อนลวกรุนแรงมากกว่าร้อยละ 30 ของผิวกายและภาวะภยันตรายของศีรษะรุนแรง (ซึ่งเป็นภาวะที่ตัดออกจากการศึกษาของ Cook และคณะ ค.ศ. 1994) ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงข้อใดข้อหนึ่งนี้จะมีอัตราการเกิด CIB ร้อยละ 3 (30 รายเกิด 1 ราย) การให้ยาป้องกัน SRMD ในผู้ป่วยเหล่านี้จึงน่าจะคุ้มค่า แต่หากไม่มีปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้มีโอกาสเกิด CIB เพียงร้อยละ 0.1 (900 รายเกิด 1 ราย) การให้ยาป้องกัน SRMD จะไม่คุ้มค่า

โดยสรุป *จึงควรให้ยาป้องกัน SRMD เฉพาะผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจอย่างน้อย 48 ชม. มีภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติหรือเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะไฟไหม้น้ำร้อนลวกรุนแรง (มากกว่าร้อยละ 30 ของผิวกาย) และภาวะภยันตรายของศีรษะรุนแรง*

วิธีป้องกัน

1. รักษาภาวะหรือโรคร่วมของผู้ป่วยที่ทำให้เกิด SRMD

2. การให้ enteral feeding จะเพิ่มเลือดไปเลี้ยงกระเพาะอาหาร เพิ่ม pH ในกระเพาะอาหาร และสามารถป้องกัน SRMD ได้

3. การให้ยา ได้แก่ การให้ยายับยั้งการหลั่งกรด เช่น H_2RA, PPI และยาเคลือบผิวกระเพาะอาหาร เช่น sucralfate โดย H_2RA และ PPI มีฤทธิ์เพิ่ม pH ในกระเพาะอาหารเพื่อป้องกันไม่ให้กรดและเป๊ปซินทำลายเยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร แต่ข้อเสียของยากลุ่มนี้คือ อาจมีผลเพิ่มจำนวนแบคทีเรียในกระเพาะอาหาร ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดปอดอักเสบจากการสูดสำลัก และการติดเชื้อ *Clostridium difficile* ในขณะที่ยากลุ่ม sucralfate ไม่มีผลเสียด้านนี้ แต่ยามีผลต่อการดูดซึมยาอื่นๆ หลายชนิดและต้องให้ทางทางเดินอาหารทำให้ไม่สะดวกในการบริหารเท่ากับ H_2RA และ PPI

เปรียบเทียบประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของการใช้ยาต่าง ๆ เพื่อป้องกัน SRMD

1. การให้ยาเปรียบเทียบกับยาหลอก meta-analysis โดย Marik และคณะ ในปี ค.ศ. 2010 สรุปว่าการให้ H_2RA ดีกว่ายาหลอกในการป้องกันภาวะเลือดออกที่มีความสำคัญทางคลินิก โดยไม่เกิดปอดอักเสบมากขึ้น ส่วนการให้ sucralfate มีการเปรียบเทียบกับยาหลอกเพียงการศึกษาเดียว พบว่า sucralfate ป้องกัน overt bleeding ได้ แต่ไม่ป้องกันภาวะเลือดออกที่มีความสำคัญทางคลินิก ส่วน PPI นั้นไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก ดังนั้น H_2RA จึงเป็นยาตัวเดียวที่พิสูจน์แล้วว่าดีกว่ายาหลอก ดังนั้นยาอื่นๆ จึงต้องเปรียบเทียบกับ H_2RA เป็นพื้นฐาน

2. ยาอื่น ๆ เปรียบเทียบกับ H_2RA

2.1 Sucralfate เปรียบเทียบกับ H_2RA ข้อสรุปจาก meta-analysis ล่าสุดโดย Huang และคณะ[5] ในปี ค.ศ. 2010 คือ sucralfate ป้องกันภาวะเลือดออกที่มีความสำคัญทางคลินิกได้ด้อยกว่า H_2RA แต่ sucralfate เกิดภาวะปอดอักเสบน้อยกว่า H_2RA เล็กน้อย (sucralfate มีความเสี่ยง 0.8 เท่าของ H_2RA) แต่หากพิจารณาที่การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบที่ใหญ่ที่สุดและมีคุณภาพดีที่สุดจนถึงขณะนี้โดย Cook และคณะในปี ค.ศ. 1998 พบว่า sucralfate ป้องกันภาวะเลือดออกที่มีความสำคัญทางคลินิกได้ด้อยกว่า H_2RA โดยเกิดภาวะปอดอักเสบไม่ต่างกัน ดังนั้นในขณะนี้น่าจะสรุปว่า H_2RA ดีกว่า sucralfate

2.2 PPI เปรียบเทียบกับ H_2RA meta-analysis โดยผู้นิพนธ์เองในปี ค.ศ. 2009 พบว่า PPI ป้องกันภาวะเลือดออกที่มีความสำคัญทางคลินิกได้ดีกว่า H_2RA โดยเกิดปอดอักเสบไม่ต่างกัน meta-analysis ต่อมาโดย Lin และคณะ ค.ศ. 2010 พบว่ายาทั้งสองตัวได้ผลไม่แตกต่างกัน meta-analysis ล่าสุดซึ่งมีขนาดใหญ่ที่สุดโดย Barkun และคณะ ค.ศ. 2012 สรุปว่า PPI สามารถป้องกันภาวะเลือดออกที่มีความสำคัญทางคลินิกได้ดีกว่า H_2RA โดยเกิดปอดอักเสบไม่ต่างกัน ดังนั้นโดยสรุปคือ PPI ดีกว่า H_2RA

ขนาดของยาที่ใช้ในการป้องกัน SRMD เรียงตามประสิทธิภาพตามลำดับแสดงใน**ตารางที่ 30.4**

ภาวะแทรกซ้อนของแผลเป็ปติก

เลือดออกในทางเดินอาหาร

ผู้ป่วยอาจมาด้วย overt upper gastrointestinal bleeding (UGIB เช่น hematemesis, melena, hematochezia) หรือ occult UGIB (โลหิตจาง) ผู้ป่วยที่มาด้วย overt UGIB มีแนวทางการรักษาที่สำคัญ คือ

1. Resuscitation ด้วย crystalloid, เลือด และส่วน

ตารางที่ 30.4 ชนิดและขนาดของยาที่ใช้ในการป้องกัน SRMD

ยา	ขนาด
ลำดับที่ 1	
Omeprazole	Simplified oral suspension ทาง nasogastric tube 40 มก./วัน หรือ 40 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำทุก 12-24 ชม.
Pantoprazole	40 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำทุก 12-24 ชม.
ลำดับที่ 2	
Cimetidine	300 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำ ต่อด้วยหยดทางหลอดเลือดดำ 50 มก./ชม.
Ranitidine	50 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำทุก 6-8 ชม. หรือ 150 มก./วัน หยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ
Famotidine	40 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำทุก 12 ชม.
ลำดับที่ 3	
Sucralfate	1 กรัม รับประทานหรือใส่ทาง nasogastric tube ทุก 4-6 ชม.

ตารางที่ 30.5 Rockall score

ปัจจัย	คะแนน			
	0	1	2	3
อายุ (ปี)	< 60	60-79	≥ 80	-
ช็อก	ไม่มี ความดันซีสโตลิก > 100 มม. ปรอท ชีพจร < 100 ครั้ง/นาที	ชีพจรเต้นเร็ว ความดันซีสโตลิก > 100 มม. ปรอท ชีพจร > 100 ครั้ง/นาที	ความดันต่ำ ความดันซีสโตลิก < 100 มม.	-
โรคร่วม	ไม่มีที่สำคัญ	-	หัวใจล้มเหลว, โรคหัวใจขาดเลือด หรือโรคร่วมที่รุนแรงอื่นๆ	ไตวาย, ตับวาย, มะเร็งระยะแพร่กระจาย
การวินิจฉัย	Mallory-Weiss tear, ไม่พบรอยโรค หรือไม่พบ SRH	อื่นๆ ทั้งหมด	มะเร็งของทางเดินอาหาร	-
SRH	ไม่มี หรือมีเพียง spot	-	พบเลือด, adherent clot, NBVV หรือ spurting	-

SRH, stigmata of recent hemorrhage; NBVV, nonbleeding visible vessel

ประกอบของเลือด

2. Risk stratification แยกผู้ป่วยเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (high risk) และความเสี่ยงต่ำ (low risk) โดยใช้ Rockall score (**ตารางที่ 30.5**) โดยใช้ cut-off ≥ 3 ถือว่าเป็น high risk

3. การให้ยา PPI ขนาดสูงทางหลอดเลือดดำก่อนส่องกล้อง (omeprazole, pantoprazole 80 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำแล้วหยดต่อ 8 มก./ชม. หรือ PPI อื่นๆ ในขนาดเทียบเท่า) พบว่าทำให้แผลเป็ปติกมีโอกาสพบ stigmata of recent hemorrhage (SRH) ที่รุนแรงลดลง (down staging) แต่ไม่มีผลต่อผลลัพธ์ทางคลินิกอื่นๆ

4. การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนอย่างเร่งด่วน (urgent EGD) ใน 24 ชม. เพื่อวินิจฉัยและประเมิน SRH ซึ่งมี 5 แบบ แต่ละแบบมีความชุกและโอกาสมีเลือดออกซ้ำดัง**ตารางที่ 30.6**

ตารางที่ 30.6 ความชุกและอัตราการเกิดเลือดออกซ้ำจำแนกตาม SRH ของแผลเป็ปติก

SRH	ความชุก (ร้อยละ)	อัตราการเกิดเลือดออกซ้ำ (ร้อยละ)
Spurting arterial bleeding	8	85-100
Nonbleeding visible vessel	17-50	18-55
Adherent clot	18-26	24-41
Spot	12-18	5-9
Clean base	10-36	0

5. ทำการห้ามเลือดผ่านกล้อง (endoscopic hemostasis) เฉพาะในแผลเป็ปติกชนิด active bleeding, nonbleeding visible vessel (NBVV) และ adherent clot โดยเทคนิคร่วมระหว่างการฉีด epinephrine และใช้ความร้อน หรือการใช้ hemoclip

6. การให้ยา PPI ขนาดสูงทางหลอดเลือดดำหลังทำ endoscopic hemostasis โดยใช้ omeprazole หรือ pantoprazole 80 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำแล้วหยดต่อ 8 มก./ชม. หรือ PPI อื่นๆ ในขนาดเทียบเท่า เป็นเวลา 3-5 วัน

แผลเป็ปติกทะลุ

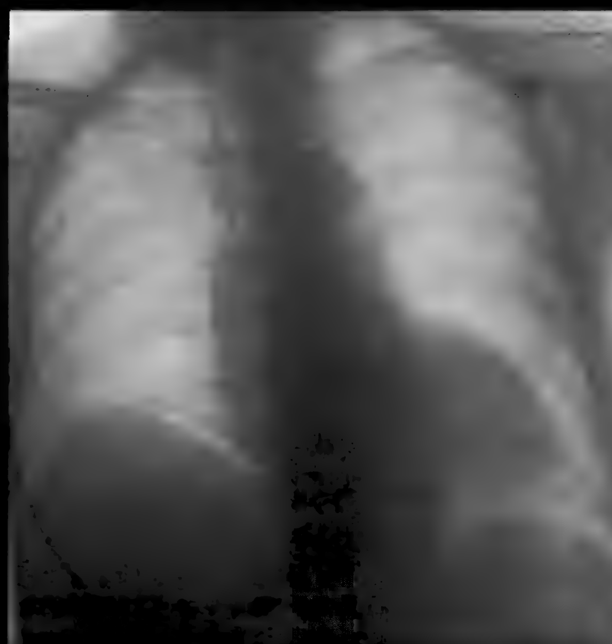
มักพบในผู้ป่วยที่ได้รับยา NSAID หรือแอสไพริน เนื่องจากผู้ป่วยที่เกิดแผลเป็ปติกแล้วมากกว่าครึ่งหนึ่งจะไม่มีอาการ dyspepsia ผู้ป่วยจึงละเลยจนเกิดแผลเป็ปติกทะลุในที่สุด ผู้ป่วยจะมาด้วยภาวะเยื่อบุช่องท้องอักเสบเฉียบพลัน การตรวจภาพรังสีช่องท้องจะพบ pneumoperitoneum ซึ่งพบได้หลายลักษณะ (ตารางที่ 30.7) ซึ่งอายุรแพทย์ควรดูให้ออก ได้แก่

ตารางที่ 30.7 Sign ที่สำคัญของภาวะ pneumoperitoneum ที่เห็นได้จากการตรวจภาพรังสีช่องท้อง

Subdiaphagmatic free air
Leaping dolphins sign
Cupola sign
Continuous diaphragm sign
Rigler's sign (double wall sign)
Telltale triangle sign
Doge's cap sign
Falciform ligament sign
Inverted V sign
Urachus sign
Football sign

1. Subdiaphragmatic free air (ภาพที่ 30.2)

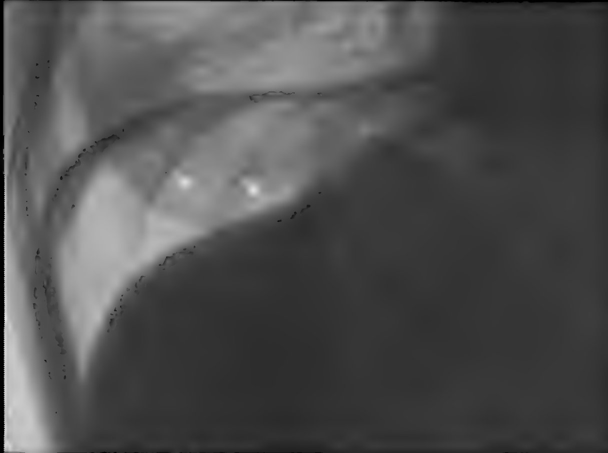
เห็นในท่า upright เป็น sign ที่ง่ายและตรงไปตรงมาที่สุด



ภาพที่ 30.2 Subdiaphragmatic free air

2. Leaping dolphins sign (ภาพที่ 30.3)

หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า diaphragmatic muscle slip sign เป็น sign ที่เห็นในท่า upright แต่พบได้น้อย เกิดจากมี subdiaphragmatic free air ที่มากทำให้เห็นแนว muscle slip ของกระบังลมเป็นริ้วที่ขนานกัน คล้ายรูปปลาโลมาหลายตัวที่กระโจนขึ้นจากผิวน้ำพร้อมๆกัน



ภาพที่ 30.3 Leaping dolphins sign

3. **Cupola sign** (ภาพที่ 30.4)

เห็นในท่า upright เป็น subdiaphragmatic free air ที่พาดผ่านแนวกลางใต้ต่อหัวใจ จึงเห็นลักษณะคล้ายหลังคาทรงโดม (cupola) หรืออาจเรียกว่า Lord Nelson's hat sign เพราะมีรูปร่างคล้ายหมวกก็ได้



ภาพที่ 30.4 Cupola sign หรือ Lord Nelson's hat sign

4. **Continuous diaphragm sign** (ภาพที่ 30.5)

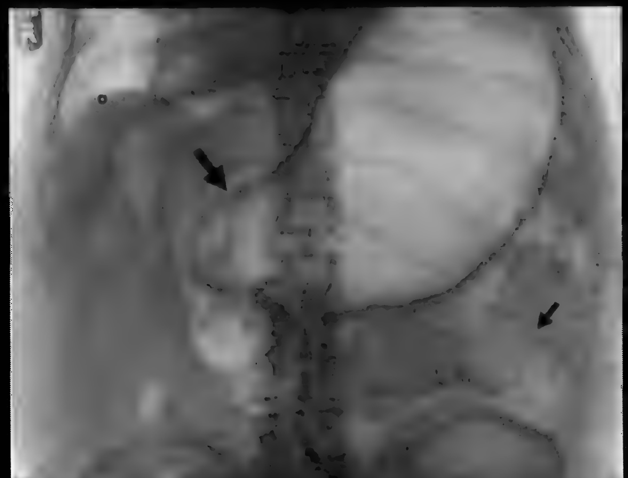
เห็นในท่า upright เป็น subdiaphragmatic free air ที่พาดผ่านแนวกลางใต้ต่อหัวใจ จึงเห็นแนวของกระบังลมทั้ง 2 ข้างเชื่อมกันเป็นเส้นเดียว sign นี้พบได้บ่อยกว่าใน pneumopericardium แต่ก็พบใน pneumoperitoneum ได้



ภาพที่ 30.5 Continuous diaphragm sign

5. **Rigler's sign (double wall sign หรือ bas-relief sign, ภาพที่ 30.6)**

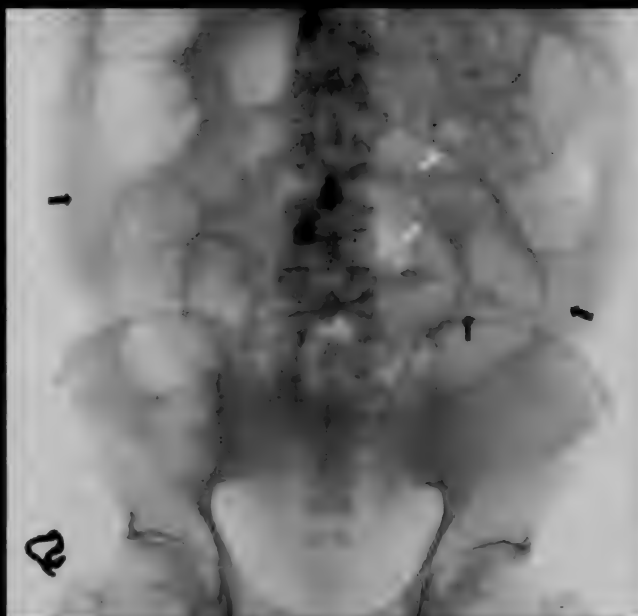
เป็น sign ที่พบบ่อยที่สุดรองจาก subdiaphragmatic free air เป็น sign ของ pneumoperitoneum ที่พบบ่อยที่สุดในภาพรังสีท่า supine แพทย์จึงควรรู้จัก sign นี้ให้ดี เกิดจากการมีลมในช่องท้อง ทำให้รอบ ๆ ลำไส้หรือ hollow viscus นั้นมีเงาสีดำของลมนอก lumen มาชิดกับลมใน lumen (= double wall sign) ทำให้เห็นผนังของ hollow viscus นั้นเป็นเส้นขาวชัดเจน ภาพที่เห็นจึงเหมือนลำไส้นั้นใสเหมือนกับภาพที่เห็นเวลาทำ double air-contrast barium enema หรือเหมือนภาพแกะสลักแบบนูนต่ำ (= bas-relief sign) ซึ่งจะแตกต่างจากภาวะอิเลียสธรรมดาที่จะเห็นเฉพาะลมภายใน lumen เท่านั้น



ภาพที่ 30.6 Rigler's sign ลูกศรใหญ่แสดง Rigler's sign ของกระเพาะอาหาร ส่วนลูกศรเล็กแสดง Rigler's sign ของลำไส้เล็ก

6. Telltale triangle sign (ภาพที่ 30.7)

เกิดจากการมีลมในช่องท้องทำให้เห็นลมสีดำอยู่ระหว่าง loop ของลำไส้ 3 loop ที่มาชิดกัน หรือลำไส้ 2 loop กับผนังท้องอีก 1 ด้าน

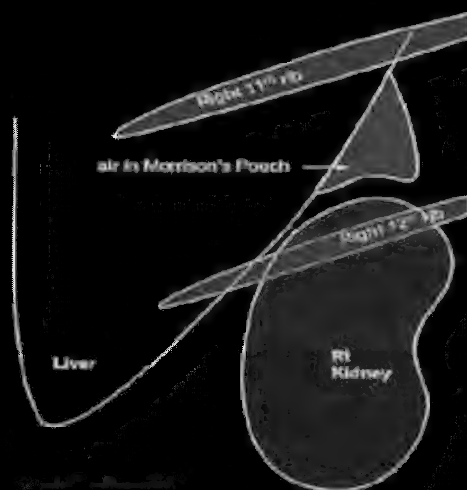


ภาพที่ 30.7 Telltale triangle sign (ลูกศรสีขาวทั้ง 3 ตำแหน่ง) แสดงลมสีดำอยู่ระหว่างลำไส้ 3 ท่อนที่มาแตะกันหรือลำไส้ 2 loop กับผนังท้องอีก 1 ด้าน ในภาพนี้จะเห็น Rigler's sign (ลูกศรสีดำ) ด้วย

7. Doge's cap sign (ภาพที่ 30.8)

เกิดจากมีลมปริมาณน้อยๆอยู่ใน Morrison's pouch (hepatorenal recess) จะเห็นลมเป็นรูปสามเหลี่ยมที่บริเวณ right upper quadrant โดยด้านที่เฉียงมักขนานตามแนวตับ และด้านล่างอยู่เหนือไตขวา ระหว่างซี่โครงที่ 11 และ 12 ด้านขวา

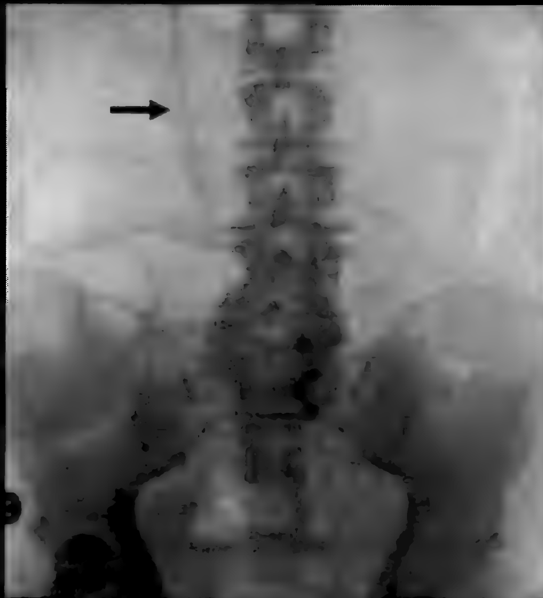




ภาพที่ 30.8 Doge's cap แสดงลมสีดำรูปสามเหลี่ยมอยู่ใน Morrison's pouch ใต้ต่อตับและเหนือต่อไตขวา ในภาพซ้ายนี้จะเห็น Rigler's sign ด้วย

8. **Falciform ligament sign (ภาพที่ 30.9)**

เกิดจากมีลมในช่องท้องส่วนบนอยู่ทั้งสองข้างของ falciform ligament ทำให้เห็น falciform ligament เป็นเส้นสีขาว



ภาพที่ 30.9 Falciform ligament sign (ลูกศรสีขาว) ในภาพนี้จะเห็น Rigler's sign ของลำไส้ด้วย

9. **Urachus sign (ภาพที่ 30.10)**

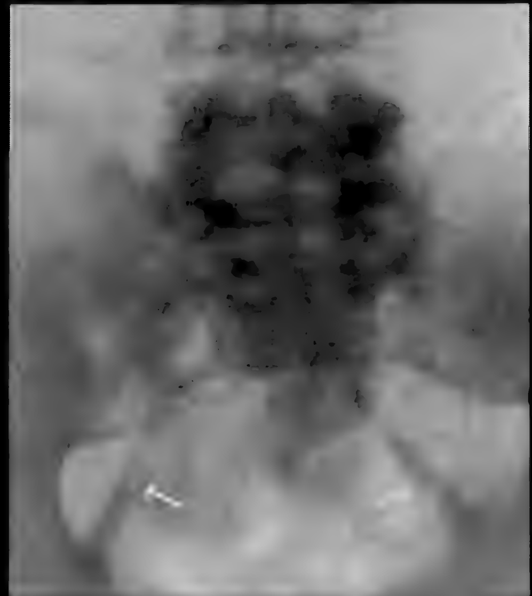
เกิดจากมีลมในช่องท้องส่วนล่างทั้งสองข้างของ urachus (หรือ median umbilical fold) ซึ่งเชื่อมระหว่างกระเพาะปัสสาวะกับสะดือ ทำให้เห็นเป็นเส้นสีขาวในแนว midline



ภาพที่ 30.10 Urachus sign

10. **Inverted V sign (ภาพที่ 30.11)**

เห็นเป็นเส้นสีขาวเป็นรูปตัววีกลับหัวที่บริเวณท้องน้อยในภาพรังสี เกิดจากมีลมมาอยู่รอบ ๆ lateral umbilical fold ซึ่งมี inferior epigastric artery อยู่ภายใน



ภาพที่ 30.11 Inverted V sign (ลูกศร) เส้นสีขาวที่เห็นเกิดจากมีลมมาอยู่รอบ ๆ lateral umbilical fold (ซึ่งมี inferior epigastric artery) อยู่ภายใน

11. **Football sign (ภาพที่ 30.12)**

เป็น sign ที่มักพบในเด็กที่มี pneumoperitoneum ปริมาณมากๆ เช่น จากภาวะ necrotizing enterocolitis เป็นต้น เกิดจากลมในช่องท้องลอยมาอยู่ที่ด้านหน้าของช่องท้อง เห็นเป็นเงาสีดำกลมของลมขนาดใหญ่เหมือนลูกฟุตบอล



ภาพที่ 30.12 Football sign (ลูกศร) ในภาพรังสีช่องท้องของเด็กที่มี pneumoperitoneum ปริมาณมากๆ

Gastric Outlet Obstruction

พบในแผลเป็ปติกเรื้อรังที่ duodenal bulb หรือ pre-pyloric area ทำให้เกิดพังผืดรัดให้ดูโอดีนัมหรือ pylorus ตีบแคบตามลำดับ ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการคลื่นไส้อาเจียนเป็นอาหารเก่าๆ ที่ไม่มีน้ำดี ประมาณ 1 ชม. หลังมื้ออาหาร ตรวจร่างกายอาจพบ succussion splash ภาพรังสีช่องท้องอาจพบเงาของอาหารอยู่เต็มกระเพาะอาหารที่ขยายตัว (ภาพที่ 30.13)



ภาพที่ 30.13 ภาพรังสีช่องท้องของภาวะ gastric outlet obstruction แสดงเงาของเศษอาหาร (mottling appearance) บริเวณช่องท้องส่วนบน

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วย dyspepsia และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ในประเทศไทย พ.ศ. 2553. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร; 2553.
2. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol 2009; 104:728-38.
3. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:1587-600.
4. Kandulski A, Selgrad M, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* infection: A clinical overview. Digestive and Liver Disease 2008; 40:619-26.
5. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1994;330:377-81.
6. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterol 2007;102:2047-56.
7. Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2010;38:2222-8.
8. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. JAMA 1996; 275:308-14.
9. Huang J, Cao Y, Liao C, Wu L, Gao F. Effect of histamine-2-receptor antagonists versus sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials. Crit Care 2010;14:R194.
10. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1998;338:791-7.
11. Pongprasobchai S, Kridkratoke S, Nopmaneejumruslers C. Proton pump inhibitors for the prevention of stress-related mucosal disease in critically-ill patients: a meta-analysis. J Med Assoc Thai 2009;92:632-7.
12. Lin PC, Chang CH, Hsu PI, Tseng PL, Huang YB. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis. Crit Care Med 2010;38:1197-205.
13. Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, Martel M. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012;107:507-20
14. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med 2010;152:101-13.

31 Irritable Bowel Syndrome

สุพจน์ นิ่มอนงค์

คำจำกัดความ

ตาม Rome III criteria นั้น irritable bowel syndrome (IBS) หมายถึง อาการปวดท้องหรือไม่สบายในท้องเป็นเวลาอย่างน้อย 3 วัน ใน 1 เดือน ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา โดยเริ่มมีอาการมาอย่างน้อย 6 เดือน ก่อนได้รับการวินิจฉัย ร่วมกับมีลักษณะต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ข้อ

1. อาการดีขึ้นเมื่อถ่ายอุจจาระ
2. ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงจำนวนครั้งของการถ่ายอุจจาระ
3. ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงลักษณะของอุจจาระ

Subtype ของ IBS

แบ่งผู้ป่วย IBS ตามลักษณะการขับถ่ายเป็น

1. Diarrhea predominant IBS (IBS-D) มีท้องเสียเป็นอาการเด่น พบในผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 3
2. Constipation predominant IBS (IBS-C) มีท้องผูกเป็นอาการเด่น พบในผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 3
3. Alternating type มีอาการท้องผูกและท้องเสียสลับกัน
4. Unspecified IBS (IBS-U)

ระบาดวิทยา

ความชุกร้อยละ 2.5-37 (เฉลี่ยประมาณร้อยละ 10) ของประชากร ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุระหว่าง 30 -50 ปี เพศหญิงพบมากกว่าเพศชาย

พยาธิสรีรวิทยา

ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่

1. การเคลื่อนไหวของลำไส้ผิดปกติ ผู้ป่วย IBS-D จะมีการเคลื่อนไหวของลำไส้เร็วกว่าปกติ ส่วนผู้ป่วย IBS-C จะมีการเคลื่อนไหวของลำไส้ช้ากว่าปกติ
2. การเพิ่มขึ้นของการรับรู้ของประสาทรับความรู้สึกที่ลำไส้ (visceral hypersensitivity) ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องได้ไวกว่าปกติ
3. การอักเสบหรือภายหลังการติดเชื้อในลำไส้
4. ความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติในลำไส้ (autonomic dysregulation)
5. การควบคุมจากระบบประสาทส่วนกลาง (CNS modulation) มีผลต่อการบีบตัว, การหลั่งสารต่างๆ, ระบบภูมิคุ้มกันและการรับรู้ความรู้สึกของลำไส้ เชื่อว่าความเครียดมีผลต่อ IBS โดยผ่านทางกลไกนี้

อาการ

- อาการปวดท้องหรืออึดอัดไม่สบายท้อง เป็นเรื้อรังเป็นๆหายๆ ตำแหน่งที่ปวดไม่แน่นอน อาการปวดเป็นได้ตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงปวดรุนแรง การกินอาหารมักทำให้ปวดมากขึ้น ในขณะที่การถ่ายอุจจาระมักทำให้อาการปวดลดลง
- การเปลี่ยนแปลงการขับถ่าย ได้แก่ อาการท้องผูก, ถ่ายเหลว, ถ่ายอุจจาระมีมูกปน, ถ่ายอุจจาระไม่สุด, ปวดเบ่งหลังถ่ายอุจจาระ
- อาการอื่นๆในระบบทางเดินอาหาร พบได้ไม่บ่อย เช่น อาการกลืนติด, อาการของกรดไหลย้อน, อิ่มเร็ว, คลื่นไส้
- อาการนอกระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, temperomandibular joint disorder, dysuria, dyspareunia เป็นต้น

การวินิจฉัย

อาศัย Rome III criteria ร่วมกับการสืบค้นเพื่อแยกโรคหรือภาวะอื่นที่เป็น organic cause (**ตารางที่ 31.1**) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการเตือน (alarm feature) ดังต่อไปนี้

- อายุมากกว่า 50 ปี
- ระยะเวลาเป็นมาไม่นาน
- น้ำหนักลด
- มีอาการตอนกลางคืน
- มีประวัติมะเร็งลำไส้ใหญ่ในครอบครัว
- ซีด

- ถ่ายอุจจาระเป็นเลือด

การรักษา

1. การให้ความรู้ อธิบายอาการของโรค เพื่อให้ผู้ป่วยเข้าใจการดำเนินโรคและปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์

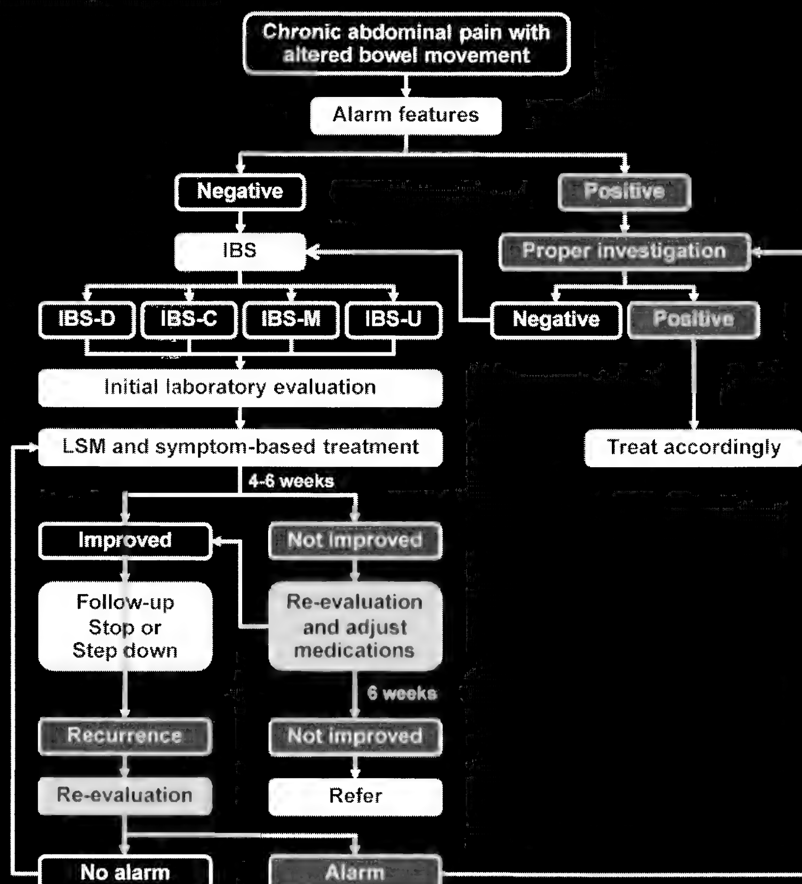
ตารางที่ 31.1 การวินิจฉัยแยกโรคของ IBS

Inflammatory bowel disease, microscopic colitis
การติดเชื้อ เช่น *Giardia lamblia, Entamoeba histolytica, Yersinia* sp, *Strongyloides* sp
Malabsorption syndrome เช่น celiac sprue, chronic pancreatitis, bacterial overgrowth syndrome, lactose intolerance
เนื้องอก ได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่, neuroendocrine tumor เช่น gastrinoma, VIPoma
Endocrine disorder เช่น hyperthyroidism, hypothyroidism, diabetes
Chronic intestinal pseudo-obstruction
ได้รับยาระบายหรือยาที่ทำให้มีอาการท้องผูก

2. ปรับพฤติกรรมการกินอาหาร ควรหลีกเลี่ยงอาหารที่จะทำให้อาการของโรคแย่ลงได้แก่ อาหารที่มีไขมันสูง, ถั่ว, แอลกอฮอล์, กาแฟ, อาหารที่มีน้ำตาลแลคโตสในรายที่มี lactose intolerance ส่วนในรายที่มีอาการท้องผูกเด่น แนะนำให้กินอาหารที่มีเส้นใยสูง

3. การให้ยา

- อาการปวดท้องและท้องอืด ได้แก่ antispasmodic, anticholinergic, smooth muscle relaxant และ calcium channel blocker
- อาการท้องเสีย ได้แก่ loperamide ในขนาด 2-4 มก.ปรับตามอาการ ให้ได้ถึงวันละ 4 ครั้ง และ cholestyramine โดยเฉพาะในรายที่มี bile acid malabsorption
- อาการท้องผูก ได้แก่ bulk forming agent, prokinetic drug เช่น cisapride, domperidone
- Psychotropic agent ได้แก่ tricyclic antidepressant, selective serotonin reuptake inhibitor ในรายที่มีภาวะซึมเศร้าร่วมด้วย
- ยากลุ่มอื่นๆ ได้แก่ ยาที่ออกฤทธิ์ต่อ serotonin receptor ในรายที่มีอาการท้องผูกเด่น



ภาพที่ 31.1 แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย IBS โดยสมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว(ไทย) พ.ศ. 2555

4. การรักษาทางด้านจิตใจ ได้แก่ cognitive-behavioral treatment, hypnosis, psychodynamic, stress management

5. การติดตามผู้ป่วย

- ประเมินความเข้าใจของผู้ป่วยเกี่ยวกับโรค และความคาดหวังต่อการรักษา
- ทุกครั้งที่ผู้ป่วยมีอาการแย่ลง ต้องหาสาเหตุให้ได้ว่าเกิดจากปัจจัยใดและทำการแก้ไข เช่น การเปลี่ยนอาหาร, ยาที่ใช้ในปัจจุบัน, ความเครียดหรือความกังวลเรื่องอาการเจ็บป่วย เช่น มีคนในครอบครัวเสียชีวิต หรือเป็นมะเร็ง รวมทั้งปัญหาทางด้านจิตใจ เช่น โรคซึมเศร้า, โรควิตกกังวล
- ให้ความมั่นใจแก่ผู้ป่วยว่าเป็นโรคเรื้อรัง ไม่หายขาด แต่ไม่กลายเป็นมะเร็ง
- สร้างความสัมพันธ์อันดีระหว่างแพทย์และผู้ป่วย

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย IBS โดยสมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว(ไทย) พ.ศ. 2555 แสดงใน**ภาพที่ 31.1**

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. AGA Technical Review on Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology 2002;123:2108-31.
2. Jones J, Boorman J, Cann P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of the irritable bowel syndrome. Gut 2000;47: ii1-ii19.
3. Spiller R, Aziz Q, Creed F, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. Gut 2007;56:1770-98.
4. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Gut 1999; 45 Suppl 2:II43-7.
5. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology 2006;130:1480-91.

32 Chronic Diarrhea

สุพจน์ พงศ์ประสบชัย

นิยาม

ภาวะท้องเสียเรื้อรัง (chronic diarrhea) หมายถึง ภาวะท้องเสีย (ถ่ายอุจจาระเหลวกว่าปกติ ≥ 3 ครั้งต่อวัน หรือเป็นมูกเลือดเพียงครั้งเดียว) นานกว่า 4 สัปดาห์[1,2]

แม้ว่ามีผู้เชี่ยวชาญบางท่านเห็นว่าระยะเวลาของโรคที่ควรถือเป็นภาวะท้องเสียเรื้อรัง คือ นานกว่า 2-3 สัปดาห์ เพราะภาวะท้องเสียเฉียบพลัน (acute diarrhea) ส่วนใหญ่มักหายภายใน 5-7 วัน แต่ก็พบได้บ้างที่จะยืดเยื้อได้ถึง 4 สัปดาห์ ดังนั้นการถือระยะเวลาจุดตัดที่ 4 สัปดาห์จึงน่าจะเหมาะสมกว่า เพราะสาเหตุจะแตกต่างจากภาวะท้องเสียเฉียบพลันอย่างชัดเจน

สาเหตุ

สาเหตุของภาวะท้องเสียเรื้อรังมีมากมายและหลากหลาย (**ตารางที่ 32.1**)

แนวทาง Approach ผู้ป่วยท้องเสียเรื้อรัง

การดูแลผู้ป่วยท้องเสียเรื้อรังมีความยากและแตกต่างจากผู้ป่วยท้องเสียเฉียบพลันเนื่องจากภาวะท้องเสียเฉียบพลันมักมีสาเหตุจากการติดเชื้อ (infectious diarrhea) หรืออาหารเป็นพิษ (food poisoning) เป็นส่วนใหญ่ คือ มากกว่าร้อยละ 90 ซึ่งส่วนใหญ่จะหายได้เองโดยการรักษาตามอาการ และ/หรือได้ยาปฏิชีวนะแบบ empiric โดยไม่จำเป็นต้องสืบค้นให้ได้การวินิจฉัยขั้นสุดท้ายที่แน่ชัด แต่ในทางตรงข้ามภาวะท้องเสียเรื้อรังมีสาเหตุที่หลากหลาย มีการรักษาที่แตกต่างกันตามแต่สาเหตุ มักต้องการการรักษาที่จำเพาะต่อโรคจึงจะดีขึ้น ในภาวะท้องเสียเรื้อรัง แพทย์จึงควรหาสาเหตุให้พบ

แนวทาง Approach ผู้ป่วยท้องเสียเรื้อรังในต่างประเทศ

แนวทางการดูแลผู้ป่วยท้องเสียเรื้อรังแม้แต่ในต่างประเทศก็ยังมีค่อนข้างน้อย และยังไม่เป็นไปในทางเดียวกัน[1-3] และมีประเด็นสำคัญที่ทำให้นำมาประยุกต์ใช้ในประเทศไทยได้ลำบากหลายประเด็น ได้แก่

ตารางที่ 32.1 สาเหตุของภาวะท้องเสียเรื้อรัง

Colon
Irritable bowel syndrome
Colonic cancer
Inflammatory bowel disease (ulcerative colitis, Crohn's disease)
Microscopic colitis
Small bowel
Parasitic and protozoan infection
Tuberculosis
Crohn's disease
Lymphoma
Other small bowel enteropathies (celiac sprue, Whipple's disease, eosinophillic gastroenteritis, amyloidosis, intestinal lymphangiectasia, SLE)
Bile acid malabsorption
Small bowel bacterial overgrowth
Mesenteric ischemia
Radiation enteritis
Pancreatic
Chronic pancreatitis
Endocrine
Hyperthyroidism
DM
Hypoparathyroidism
Addison's disease
Hormone secreting tumors (VIPoma, carcinoid, gastrinoma)
Others
Drugs
Surgical cause (short bowel syndrome, internal fistula)
Factitious diarrhea

1. ให้ความสำคัญกับ celiac disease เป็นอย่างมาก เพราะเป็นโรคที่พบบ่อยมากในต่างประเทศ จึงมักมีคำแนะนำให้ตรวจซีโรโลยีของ celiac disease เพื่อคัดกรองโรค และเน้นบทบาทของการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น (esophagogastroduodenoscopy, EGD) และตรวจชิ้นเนื้อที่ดูโอดีนัมเพื่อการวินิจฉัย แต่ในประเทศไทย

แทบไม่มี celiac disease เลย

2. ส่วนใหญ่เป็น laboratory-oriented approach เพราะเชื่อว่าการใช้ลักษณะทางคลินิกในการบอกสาเหตุมีข้อจำกัด

3. การวินิจฉัยภาวะท้องเสียติดเชื้อ ใช้การตรวจเพาะเชื้อในอุจจาระและ stool *C. difficile* toxin ในการวินิจฉัย *C. difficile*-associated diarrhea เป็นตัวหลัก ซึ่งทำได้ยากในประเทศไทย

4. ใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อชี้แนะภาวะ malabsorption ได้แก่ การตรวจระดับ carotene, B12, folate เป็นต้น ซึ่งตรวจได้ยากในประเทศไทย

5. วิธี approach ผู้ป่วยท้องเสียเรื้อรังที่มีการแนะนำมากที่สุดคือ การ approach ตามลักษณะอุจจาระเป็นกลุ่ม fatty diarrhea, watery diarrhea, osmotic diarrhea และ inflammatory diarrhea[1,4] โดยอาศัยการตรวจ stool fat, stool electrolyte, stool osmotic gap และการดูเม็ดเลือดขาวในอุจจาระช่วยในการแยกชนิดของท้องเสียเรื้อรังแต่ละชนิดข้างต้นตามลำดับ เพื่อช่วยให้การหาสาเหตุต่างๆแคบลง แต่ในประเทศไทยไม่สามารถตรวจสิ่งเหล่านี้ได้ สามารถตรวจได้เพียง stool exam เพื่อดูเม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดง พยาธิ และโปรโตซัวเป็นสำคัญ

แนวทาง Approach ผู้ป่วยท้องเสียเรื้อรังในประเทศไทย

ขณะนี้ยังไม่มีแนวทางมาตรฐานในการดูแลผู้ป่วยท้องเสียเรื้อรังในประเทศไทย ที่พอมีส่วนใหญ่เป็นคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญเป็นสำคัญ ประเด็นสำคัญของแนวทางการดูแลผู้ป่วยท้องเสียเรื้อรังในประเทศไทยที่อาจแตกต่างจากในต่างประเทศ ได้แก่

1. การแยกภาวะท้องเสียเรื้อรังจากการถ่ายบ่อยแต่ไม่ใช่ท้องเสีย เช่น จากการกลั้นอุจจาระไม่ได้ (fecal incontinence) หรือลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome, IBS) โดยการชั่งน้ำหนักอุจจาระ (stool weight) ว่าเกินกว่า 200 กรัมต่อวันหรือไม่นั้น ทำได้ยากในประเทศไทย ดังนั้นถ้าไม่แน่ใจอาจต้องเชื่อว่าใช่ภาวะท้องเสียเรื้อรังไปก่อน

2. ภาวะท้องเสียจากการติดเชื้อแบคทีเรียบางตัวอาจยืดเยื้อจนเป็นภาวะท้องเสียเรื้อรังได้ (เช่น *Campylobacter, Yersinia, Plesiomonas* รวมทั้ง *Clostridium difficile*) โดยเฉพาะถ้าเป็นมายังไม่เกิน 3 เดือน หรือมีประวัติ sudden onset แต่การตรวจเพาะเชื้อบางครั้งไม่สามารถทำได้ โปรโตซัว (Giadiasis) และพยาธิ (Capillariasis, Strongyloidiasis) ยังเป็นสาเหตุของภาวะท้องเสียเรื้อรังที่พบได้บ่อย แต่การตรวจอุจจาระไม่พบเชื้อหลายๆ ครั้งก็ยังไม่สามารถตัด (rule out) โรคได้อย่างมั่นใจ ดังนั้นจึงอาจมีบทบาทของการให้ยาปฏิชีวนะและ/หรือยาถ่ายพยาธิแบบ empiric เป็นด่านแรกไปก่อน ด้วยยา กลุ่ม quinolone และ metronidazole (แนะนำให้ให้ประมาณ 2 สัปดาห์) และ/หรือ albendazole (แนะนำให้ให้ประมาณ 2 สัปดาห์) ผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นหลังจากการรักษาแบบ empiric อาจไม่มีความจำเป็นต้องสืบค้นต่อ

3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานที่น่าจะทำในผู้ป่วยทุกราย เพราะทำได้ทั่วไปและมักมีประโยชน์ได้แก่ complete blood count, ESR, albumin, thyroid function test และ anti HIV

4. แนวทางการ approach สาเหตุของภาวะท้องเสียเรื้อรังตามลักษณะอุจจาระ เป็นกลุ่ม fatty diarrhea, watery diarrhea, osmotic diarrhea และ inflammatory diarrhea[1,4] ดูจะไม่เหมาะสมในประเทศไทย เพราะนอกจากความจำกัดในการตรวจอุจจาระเพื่อแยกชนิดดัง

ตารางที่ 32.2 การแยกระหว่าง organic และ functional diarrhea

	Organic	Functional
ระยะเวลา	< 3 เดือน	>3 เดือน
การดำเนินโรค	เป็นตลอดเวลา หรือรุนแรงขึ้นเรื่อยๆ	เป็นๆ หายๆ
ท้องเสียเวลากลางคืน	พบได้บ่อย	ไม่ควรมี
ถ่ายเป็นเลือด	พบได้	ไม่ควรมี
Constitutional symptoms	พบได้	ไม่ควรมี
น้ำหนักลด	พบได้	ไม่ควรมี
ซีด	พบได้	ไม่ควรมี
แอลบูมินต่ำ	พบได้	ไม่ควรมี

ตารางที่ 32.3 การแยกระหว่าง small volume (รอยโรคที่ลำไส้ใหญ่ด้านซ้าย) และ large volume diarrhea (รอยโรคที่ลำไส้เล็กหรือลำไส้ใหญ่ด้านขวา)

	Small volume diarrhea	**Large volume diarrhea**
ตำแหน่งของโรค	ลำไส้ใหญ่ด้านซ้าย	ลำไส้เล็กหรือลำไส้ใหญ่ด้านขวา
ปริมาณอุจจาระ	น้อย	มาก
ความถี่	บ่อย	ไม่บ่อย
ลักษณะอุจจาระ	เป็นน้ำ, มูกหรือเลือด	เป็นน้ำ
ปวดถ่าย เหมือนถ่ายไม่สุด (tenesmus)	พบได้	ไม่มี
ปวดมวนท้อง	ท้องน้อย อาจมีปวดลงก้น	รอบสะดือ

ตารางที่ 32.4 Clinical hints หรือ clues ที่จะช่วยชี้แนะสาเหตุของภาวะท้องเสียเรื้อรัง

Hints หรือ Clues	โรคที่ควรนึกถึง
Flushing	Carcinoid syndrome
Tachycardia	Thyrotoxicosis, carcinoid syndrome
Peripheral neuropathy	DM, amyloidosis
Proteinuria	Amyloidosis, SLE
Postural hypotension	DM, Addison's disease
Dermatitis herpetiformis	Coeliac disease
Ataxia	Abetalipoproteinemia
Right iliac fossa pain	Salmonella, Campylobacter, Yersinia, intestinal tuberculosis histoplasmosis, actinomycosis, amoeboema
Marked weight loss	Malabsorption syndrome, thyrotoxicosis, malignancy *e.g.* pancreatic cancer, intestinal tuberculosis, parasitic infestation (*e.g.* capillariasis), inflammatory bowel disease, IPSID, lymphoma, AIDS-related diarrhea
Prolonged fever	Amoebiasis, intestinal tuberculosis, CMV colitis, *C. difficile*-associated diarrhea, actinomycosis, histoplasmosis, inflammatory bowel disease, lymphoma, AIDS-related diarrhea, SLE
Generalized lymphadenopathy	IPSID, lymphoma, AIDS-related diarrhea, disseminated tuberculosis, Whipple's disease
Eosinophilia	Parasitic infestation (*e.g.* strongyloidiasis, gnathostomiasis, giardiasis, capillariasis), eosinophillic gastroenteritis, lymphoma, autoimmune disease (SLE, vasculitis), drug-induced (sulfonamide, aspirin, cephalosporin), food allergy
Clubbing of fingers	Inflammatory bowel disease, IPSID, coeliac disease, cystic fibrosis, Whipple's disease, malignancy (paraneoplastic syndrome), thyrotoxicosis, Cronkhite-Canada syndrome, sarcoidosis, long-standing chronic diarrhea
Hypokalemia	VIPoma (WDHA syndrome), laxative abuse, Conn's syndrome, thyrotoxicosis, large villous adenoma, prolonged watery diarrhea
Peptic ulcer disease	Antacid-induced diarrhea, Zollinger-Ellison syndrome, multiple endocrine adenopathy, gastro-colic fistula

กล่าวข้างต้นแล้ว สาเหตุของโรคชนิดหนึ่งๆ ก็สามารถทำให้เกิดอุจจาระได้หลายๆแบบ เช่น การติดเชื้อพยาธิ หรือ Crohn's disease ก็สามารถเป็นได้ทั้ง fatty diarrhea, watery diarrhea, osmotic diarrhea และ inflammatory diarrhea ดังนั้นการ approach โดยตามพยาธิสรีรวิทยา ดูจะไม่ค่อยได้ประโยชน์เท่ากับการ approach แยกตามตำแหน่งและสาเหตุของโรค

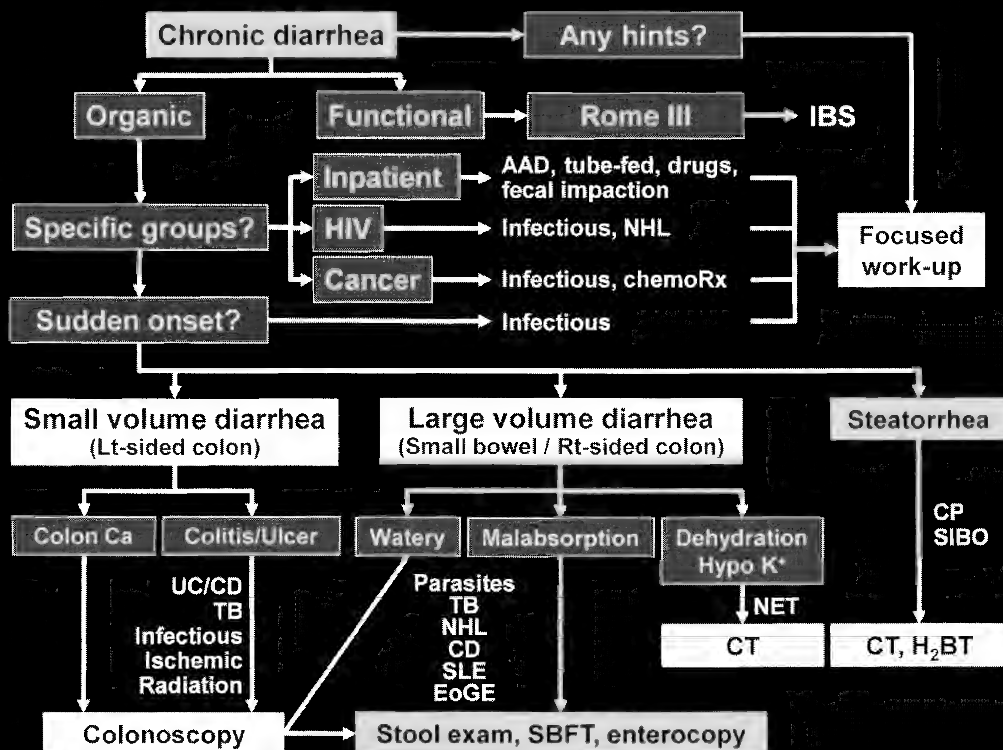
5. แนวทางการ approach สาเหตุของภาวะท้องเสียเรื้อรังให้แคบลง ผู้นิพนธ์คิดว่าที่ใช้ได้ในประเทศไทย มี 3 แนวทาง ซึ่งสามารถใช้ร่วมกันได้ ได้แก่

5.1 แยกว่าเป็น organic diarrhea หรือ functional diarrhea (IBS) ดังตารางที่ 32.2 ก่อน ถ้าเข้าได้กับ functional diarrhea ให้ดูต่อว่าเข้าได้กับ Rome III criteria ของ IBS หรือไม่ ถ้าเข้าได้สามารถให้การวินิจฉัยเป็น IBS ไปได้เลย[1-4]

5.2 แยกว่าเป็น small volume diarrhea (บ่งชี้ว่ารอยโรคอยู่ที่ลำไส้ใหญ่ด้านซ้าย) หรือ large volume diarrhea (บ่งชี้ว่ารอยโรคอยู่ที่ลำไส้เล็กหรือลำไส้ใหญ่ด้านขวา) ดังตารางที่ 32.3

- ถ้าเป็น small volume diarrhea ให้สืบค้นต่อด้วย flexible sigmoidoscopy หรือ colonoscopy ถ้ามีลักษณะปกติ ให้ตรวจชิ้นเนื้อเพื่อ rule out microscopic colitis (lymphocytic colitis และ collagenous colitis) ด้วยเสมอ ถ้าผลปกติทั้งหมด แสดงว่าเป็น IBS
- ถ้าเป็น large volume diarrhea ควร colonoscopy เพื่อดูลำไส้ใหญ่ก่อน (รวมทั้งตรวจชิ้นเนื้อเพื่อ rule out microscopic colitis เช่นกัน) เพราะพบบ่อยกว่าและทำได้ง่ายกว่า แต่ต้องพยายามเข้าไปใน terminal ileum (ileoscopy) ด้วยเสมอเพื่อตรวจหาวัณโรคและ Crohn's disease ถ้าผลการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ปกติ แสดงว่าสาเหตุน่าจะเป็นที่ลำไส้เล็ก ควรตรวจต่อโดย small bowel follow through และ EGD ร่วมกับการตรวจชิ้นเนื้อที่ดูโอดีนัม แต่ถ้า small bowel follow through พบว่าตำแหน่งที่ผิดปกติอยู่ลึกกว่าที่ EGD จะไปถึง ควรตรวจ enteroscopy โดย double- หรือ single-balloon enteroscopy เพื่อตรวจชิ้นเนื้อเพื่อการวินิจฉัยต่อไป

5.3 การ approach โดยใช้ลักษณะอุจจาระ ในประเทศไทยสามารถแยกได้เพียง 2 กลุ่มคือ *inflammatory*



ภาพที่ 32.1 แนวทางในการดูแลผู้ป่วยท้องเสียเรื้อรังในประเทศไทย (AAD, antibiotic-associated diarrhea; CD, Crohn's disease; CP, chronic pancreatitis; CT, computed tomography; EoGE, eosinophilic gastroenteritis; H_2-BT, hydrogen breath test; IBS, irritable bowel syndrome; NET, neuroendocrine tumor; NHL, non-Hodgkin lymphoma; SBFT, small bowel follow through; SIBO, small intestinal bacterial overgrowth syndrome; UC, ulcerative colitis)

diarrhea (พบเม็ดเลือดขาวในอุจจาระ ซึ่งรอยโรคมักเป็นที่ลำไส้ใหญ่หรือลำไส้เล็กตอนปลาย ซึ่งควรตรวจต่อด้วย colonoscopy เช่นเดียวกับในข้อ 5.2) และ *watery diarrhea* (ซึ่งอาจเป็นได้ทั้ง secretory diarrhea, osmotic diarrhea หรือ fatty diarrhea เพราะในคนไทยมักทานอาหารไขมันไม่มาก จึงไม่มี *steatorrhea* ให้เห็นแม้จริงๆ จะมี steatorrhea) ซึ่งควรตรวจลำไส้ใหญ่ด้วย colonoscopy ก่อน ถ้าได้ผลปกติจึงค่อยตรวจลำไส้เล็กต่อเช่นเดียวกับในข้อ 5.2 แต่ถ้าผู้ป่วยมี steatorrhea ที่ชัดเจนจริงๆ สาเหตุมักเป็นกลุ่ม maldigestion จากภาวะพร่องน้ำย่อยตับอ่อน (pancreatic exocrine insufficiency) จากโรคตับอ่อนอักเสบเรื้อรังหรือ small bowel bacterial overgrowth syndrome มากกว่าจะเป็น small bowel malabsorption จึงควรตรวจภาพรังสีช่องท้องหรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ เพื่อหาภาวะตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง, ตรวจ (glucose หรือ lactulose) hydrogen breath test เพื่อวินิจฉัย small bowel bacterial overgrowth syndrome หรือรักษาไปเลยโดยใช้ยา metronidazole เป็นเวลา 2 สัปดาห์

6. กรณีที่ตรวจด้วยขั้นตอนดังกล่าวแล้วยังไม่พบสาเหตุ ควรพยายามซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียดเพื่อหา clinical hints หรือ clues ที่จะช่วยนำทางไปสู่การสืบค้นที่ตรงโรคที่นึกถึงมากที่สุดและเร็วที่สุด ตัวอย่าง clinical hints ต่างๆ เหล่านี้แสดงใน**ตารางที่ 32.4**

7. ถ้ายังไม่พบสาเหตุอีก ควรส่งต่อผู้ป่วยไปยังสถานพยาบาลขั้นสูงขึ้นต่อไปเพื่อหาสาเหตุอื่นๆ ที่พบได้ไม่บ่อย เช่น neuroendocrine tumor หรือ factitious diarrhea เป็นต้น

สรุปแนวทางในการดูแลผู้ป่วยท้องเสียเรื้อรังในประเทศไทยแสดงใน **ภาพที่ 32.1**

เอกสารอ้างอิง

1. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. Gastroenterology 1999; 116:1464-86.
2. Thomas PD, Forbes A, Green J, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition. Gut 2003;52 Suppl 5:v1-15.
3. Camilleri M. Chronic diarrhea: a review on pathophysiology and management for the clinical gastroenterologist. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:198-206.
4. Schiller LR. Chronic diarrhea. Gastroenterology 2004;127: 287-93.

33 Gallstone

สุพจน์ พงศ์ประสบชัย

ระบาดวิทยา

ความชุกของนิ่วทางเดินน้ำดี (biliary stone) มีความแตกต่างกันตามเชื้อชาติ[1] ได้แก่

1. ความชุกสูง (ร้อยละ 20-70) ได้แก่ ชาวอเมริกัน-อินเดียน ชิลี อเมริกัน ยุโรป
2. ความชุกปานกลาง (ร้อยละ 5-20) ได้แก่ ชาวเอเชีย อเมริกันผิวดำ
3. ความชุกต่ำ (< ร้อยละ 5) ได้แก่ ชาวแอฟริกา

ข้อมูลในประเทศไทยพบความชุกประมาณร้อยละ 3 โดยพบร้อยละ 3.7 ในผู้หญิงและร้อยละ 2.5 ในผู้ชาย[2]

ชนิดของนิ่วทางเดินน้ำดี

แบ่งตามองค์ประกอบได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่ cholesterol stone (ร้อยละ 80-85), pigmented stone (ร้อยละ 15-20) ซึ่งแบ่งย่อยเป็น black- และ brown pigmented stone

ในประเทศไทยนิ่วชนิด black และ brown-pigmented stone สูงกว่าทางตะวันตก การศึกษาองค์ประกอบของนิ่วในประเทศไทยพบว่าร้อยละ 63 เป็นนิ่วที่มีแคลเซียม และร้อยละ 31 เท่านั้นที่เป็น cholesterol stone[3] ดังนั้นการรักษานิ่วโดยใช้ยาละลายนิ่ว ursodeoxycholic acid จึงมีประโยชน์น้อยในคนไทย

นิ่วทางเดินน้ำดีแบ่งตามตำแหน่งได้ 3 ชนิด ได้แก่ นิ่วในถุงน้ำดี (gallstone, cholelithiasis), นิ่วในท่อน้ำดี (common bile duct stone, choledocholithiasis) และนิ่วในท่อน้ำดีตับ (intrahepatic stone, hepaticolithiasis)

สาเหตุ

ปัจจัยเสี่ยงของนิ่วทางเดินน้ำดีชนิดต่างๆ แสดงใน **ตารางที่ 33.1**

ธรรมชาติการดำเนินโรคของนิ่วในถุงน้ำดี

นิ่วในถุงน้ำดีมีการดำเนินโรคทำให้เกิดผลตามมาได้หลายอย่าง (**ตารางที่ 33.2**) ผู้ป่วยที่พบมากที่สุด (ร้อยละ 60-80) คือ ผู้ป่วยมีนิ่วที่ไม่มีอาการ (asymptomatic GS) ซึ่งมีโอกาสเกิดอาการ (symptomatic GS) ประมาณร้อยละ 2 ต่อปี และเกิดภาวะแทรกซ้อนร้อยละ 0.1-0.2 ต่อปี[4] ซึ่งน้อยกว่าความเสี่ยงจากการผ่าตัดถุงน้ำดี จึงไม่แนะนำให้ผ่าตัดถุงน้ำดีเพื่อป้องกันไว้ก่อน (prophylactic cholecystectomy) จนกว่าจะเริ่มมี biliary colic

ตารางที่ 33.1 ปัจจัยเสี่ยงของนิ่วทางเดินน้ำดีชนิดต่างๆ

Cholesterol stone	Pigmented stone	
	Black-pigment	**Brown-pigment**
Old age	Hemolytic anemia	Biliary parasites
Female	Cirrhosis	Primary sclerosing cholangitis
Obesity		Secondary sclerosing cholangitis
Rapid weight loss		Choledochol cyst
Pregnancy		
High TG, low HDL		
Disease of terminal ileum		
Total parenteral nutrition		
Drugs: *estrogen, progesterone, clofibrate, ceftriaxone, octreotide*		

ตารางที่ 33.2 อาการแสดงทางคลินิกของนิ่วในถุงน้ำดี

อาการแสดงทางคลินิก	ความชุก (ร้อยละ)
Asymptomatic	60-80
Symptomatic	20-40
Biliary colic	20
Acute cholecystitis	10
Common bile duct stone (biliary colic, jaundice, cholangitis)	5
Gallstone pancreatitis	< 5
Mirizzi's syndrome	< 0.1
Gallstone ileus	< 0.1
Gallbladder cancer	< 0.1

เพราะผู้ป่วยที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนขึ้น ร้อยละ 90 จะมี biliary colic นำมาก่อน

ผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการ biliary colic แล้วแนะนำให้ผ่าตัดถุงน้ำดี เนื่องจาก 2 ใน 3 มักเกิดอาการซ้ำอีก[5] และร้อยละ 50 มักเกิดในปีแรก[6] และมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนร้อยละ 1-2 ต่อปี[4,5] ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยที่เป็นนิ่วที่ไม่มีอาการถึง 10 เท่า อย่างไรก็ตามผู้ป่วย 1 ใน 3 ก็อาจไม่เกิดอาการซ้ำอีก ผู้ป่วยที่เคยมีอาการแต่ไม่มีอาการซ้ำอีกเป็นเวลา 5 ปีจะมีความเสี่ยงลดลงเท่ากับผู้ป่วยที่ไม่เคยมีอาการมาก่อน[7]

ภาวะแทรกซ้อนของนิ่วในถุงน้ำดี

Biliary Colic

พบได้ร้อยละ 20 เกิดจากการเคลื่อนตัวของนิ่วในถุงน้ำดีมาอุด cystic duct เป็น episodic pain ที่บริเวณลิ้นปี่หรือชายโครงขวาที่มีความรุนแรงค่อนข้างมาก หลังจากเริ่มปวดอาการปวดจะมากขึ้นเรื่อยๆจนถึงปวดมากที่สุดใน 15 นาทีถึง 1 ชม. แล้วคงที่อยู่เป็นชั่วโมงๆ แต่มักไม่เกิน 6 ชม. ก็จะค่อยๆ ทุเลาเอง อาจมีอาการคลื่นไส้อาเจียนหรือปวดร้าวไปหลัง กลางสะบัก ไหล่ขวา และเหงื่อออกร่วมด้วย อาการพบบ่อยหลังอาหารโดยเฉพาะอาหารมันๆ แต่พบ night pain ได้กว่าร้อยละ 40 สิ่งที่สำคัญคืออาการอืดแน่นท้อง เรอ เวลาทานอาหารมันๆ ไม่ใช่ biliary colic

ผู้ป่วยที่มี biliary colic และตรวจพบนิ่วในถุงน้ำดีจากการตรวจอัลตราซาวนด์ควรได้รับการผ่าตัดถุงน้ำดี (laparoscopic cholecystectomy, LC)

ถุงน้ำดีอักเสบ (Acute Cholecystitis)

พบได้ร้อยละ 10 เกิดจากการเคลื่อนตัวของนิ่วในถุงน้ำดีมาอุด cystic duct ที่อยู่นานกว่า 6 ชั่วโมงจึงเกิดการอักเสบของถุงน้ำดี และอาจมีการติดเชื้อแบคทีเรียซ้ำเติม (ร้อยละ 50) ผู้ป่วยจะปวดที่ใต้ชายโครงขวาตลอดเวลาและมี ไข้ พบดีซ่านได้ร้อยละ 20 (เกิดจาก sepsis หรือ Mirizzi's syndrome) มักตรวจพบ Murphy's sign ได้ซึ่งมีความไวร้อยละ 65 และมีความจำเพาะร้อยละ 878

การวินิจฉัยใช้การตรวจอัลตราซาวนด์ ซึ่งมีความไวร้อยละ 88 และความจำเพาะร้อยละ 80[8] ได้แก่ การพบถุงน้ำดีมีการขยายตัว มีผนังหนามากกว่า 4 มม. พบ double wall sign, pericholecystic fluid หรือ sonographic Murphy's sign

การรักษาคือการให้ยาปฏิชีวนะและรีบผ่าตัดถุงน้ำดีภายใน 3 วัน หรือไม่เกิน 7-10 วัน (early LC) ซึ่งพบว่าได้ผลดีกว่าการให้ยาปฏิชีวนะแล้วผ่าตัดที่ 6-8 สัปดาห์ (delayed LC)[9]

นิ่วในท่อน้ำดี (Choledocholithiasis)

พบได้ร้อยละ 5 นิ่วในท่อน้ำดีส่วนใหญ่เกิดจากหลุดของนิ่วมาจากถุงน้ำดี ยกเว้นกลุ่ม pigmented stone ที่สามารถเกิดนิ่วในท่อน้ำดีได้เอง (de novo CBD stone)

นิ่วในท่อน้ำดีที่ไม่มีอาการ มีการดำเนินโรคที่อันตรายมากกว่านิ่วในถุงน้ำดี เช่น เกิด biliary colic (แต่จะพบว่ามี "hepatitis" คือมีการเพิ่มขึ้นของระดับ AST, ALT และ GGT ขึ้นสูงมากๆ และลดลงเป็นปกติใน 2-3 วันร่วมด้วย), ดีซ่านชนิด obstructive jaundice, ท่อน้ำดีอักเสบ (ascending cholangitis) หรือตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันจากนิ่ว (gallstone pancreatitis) ซึ่งล้วนแต่มีอัตราทุพพลภาพและอัตราตายสูง จึงแนะนำให้รักษานิ่วในท่อน้ำดีทุกราย

การวินิจฉัยนิ่วในท่อน้ำดี อัลตราซาวนด์หน้าท้องมีความไวเพียงประมาณร้อยละ 50 ส่วนเอกซเรย์คอมพิวเตอร์มีความไวร้อยละ 75 ในรายที่สงสัยนิ่วในท่อน้ำดีแต่ตรวจด้วยวิธีข้างต้นไม่พบ ควรตรวจด้วย magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) หรือ endoscopic ultrasonography (EUS) ซึ่งทั้งหมดมีความไวมากกว่าร้อยละ 95

ตารางที่ 33.3 ผู้ป่วยนิ่วในถุงน้ำดีที่ไม่มีอาการแต่ควรได้รับการผ่าตัดถุงน้ำดี

ภาวะ	แนะนำ	ไม่แนะนำ
ชาวอเมริกัน-อินเดียน	✓	
ต้องเดินทางไปที่ห่างไกล (เช่น อวกาศ ขั้วโลกใต้ ฯ) เป็นเวลานานๆ	✓	
Candidate ของ heart-lung transplantation	✓	
Morbid obesity ที่จะผ่าตัด gastric bypass	✓	
Porcelain gallbladder	✓	
มีอาการ dyspepsia		✓
เป็นเบาหวาน		✓
เป็นธาลัสซีเมีย		✓
ตั้งครรภ์		✓

การรักษานิ่วในท่อน้ำดีคือการทำ ERCP เพื่อเอานิ่วออกแล้วตามด้วยการผ่าตัด LC

Mirizzi's Syndrome

พบได้น้อยมาก เกิดจากนิ่วในถุงน้ำดีเคลื่อนมาอุดที่บริเวณคอของถุงน้ำดีหรือ cystic duct ทำให้เกิดการบวมไปเบียดท่อน้ำดี หรือเกิดจากถุงน้ำดีอักเสบที่บวมจนไปเบียดท่อน้ำดี ให้เกิดอาการดีซ่านชนิด obstructive jaundice

ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันจากนิ่ว (Gallstone Pancreatitis)

พบได้ร้อยละ 5 มักเกิดจากนิ่วขนาดเล็ก (น้อยกว่า 5 มม.) หรือตะกอนนิ่ว (sludge หรือ microlithiasis) เคลื่อนลงมาอุดที่ทางออกของท่อตับอ่อนตรง ampulla of Vater เป็นช่วงเวลาสั้นๆ ชักนำให้เกิดความดันในท่อตับอ่อนสูงทำให้ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน ก่อนที่นิ่วต้นเหตุจะหลุดลงไปในดูโอดีนัม ผู้ป่วยจะมาด้วยตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน แต่มักพบมีค่า ALT สูงกว่า 3 เท่าของปกติ หรือพบนิ่วในถุงน้ำดีจากอัลตราซาวนด์

Gallstone Ileus

พบได้น้อยมาก เกิดจากผู้ป่วยที่มีการอักเสบของถุงน้ำดีเรื้อรังเป็นๆ หายๆ จนเกิด cholecysto-enteric fistula (มักต่อเข้าที่ดูโอดีนัม) ทำให้นิ่วในถุงน้ำดีเคลื่อนเข้ามาในลำไส้เล็ก ถ้านิ่วมีขนาดใหญ่กว่า 25 มม. จะติดที่ ileocaecal valve ทำให้เกิดอาการของลำไส้เล็กอุดตัน

มะเร็งถุงน้ำดี (Gallbladder Cancer)

พบได้น้อยมาก เกิดในคนสูงอายุที่เป็นนิ่วในถุงน้ำดีมานานๆ เช่น เป็นนิ่วในถุงน้ำดีตั้งแต่เด็กหรืออายุน้อย หรือบางเชื้อชาติ เช่น อเมริกัน-อินเดียน เป็นต้น

นิ่วในถุงน้ำดีที่ไม่มีอาการที่ควรได้รับการผ่าตัด

ผู้ป่วยนิ่วในถุงน้ำดีที่ไม่มีอาการบางราย ควรได้รับการผ่าตัดถุงน้ำดี เนื่องจากอาจมีโอกาสเกิดอาการในอนาคตสูง ถ้าเกิดอาจมีความรุนแรง หรืออาจเกิดเหตุในที่ที่ไม่มีสถานพยาบาล หรือมีโอกาสเกิดมะเร็งถุงน้ำดีสูง ภาวะที่อาจแนะนำให้ผ่าตัดถุงน้ำดีแม้นิ่วจะไม่มีอาการแสดงใน **ตารางที่ 33.3**

ผู้ป่วยที่มีนิ่วในถุงน้ำดีร่วมกับ dyspepsia ไม่แนะนำให้ผ่าตัดเพราะส่วนใหญ่มักไม่ดีขึ้น ยกเว้นมีอาการปวด dyspepsia ที่รุนแรงเฉียบพลันซึ่งก้ำกึ่งว่าจะเป็น biliary colic หรือไม่ นอกจากนี้ไม่แนะนำให้ผ่าตัดนิ่วถุงน้ำดีที่ไม่มีอาการในผู้ป่วยเบาหวาน ธาลัสซีเมีย หรือตั้งครรภ์

เอกสารอ้างอิง

1. Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006;20:981-96.
2. Prathnadi P, Miki M, Suprasert S. Incidence of cholelithiasis in the northern part of Thailand. J Med Assoc Thai 1992;75:462-70.
3. Puttawibul P. Chemical components of gallstone in southern Thailand. J Med Assoc Thai 1993;76:98-100.

4. Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. Am J Surg 1993; 165:399-404.
5. Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, Tyor MP, Hersh T. The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study. Ann Intern Med 1984;101:171-5.
6. Tomida S, Abei M, Yamaguchi T, et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. Hepatology 1999;30:6-13.
7. Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. J Clin Epidemiol 1989;42:127-36.
8. Trowbridge RL, Rutkowski NK, Shojania KG. Does this patient have acute cholecystitis? JAMA 2003;289:80-6.
9. Papi C, Catarci M, D'Ambrosio L, et al. Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2004;99:147-55.

34 Pancreatitis

สุพจน์ พงศ์ประสบชัย

คำจำกัดความ

ตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) มีลักษณะทางคลินิกได้ 3 แบบ ได้แก่

Acute pancreatitis (AP) เป็นภาวะที่ตับอ่อนมีการอักเสบเฉียบพลัน ผู้ป่วยจะมีอาการปวดท้องรุนแรงเฉียบพลัน มี amylase และ lipase ในเลือดสูง มีผลทั้งต่อตับอ่อนเองและอวัยวะอื่นที่ห่างไกลออกไป หายได้เอง

Recurrent acute pancreatitis (RAP) เป็นภาวะที่อยู่กึ่งกลาง ผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการของ AP ซ้ำๆ มากกว่า 1 ครั้ง ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะกลายเป็น CP

Chronic pancreatitis (CP) เป็นระยะท้ายสุด ตับอ่อนจะมีการอักเสบเรื้อรังตลอดเวลา ทำให้เกิดพังผืด (fibrosis) และหินปูน (calcification) ในตับอ่อน เกิดภาวะพร่องน้ำย่อย (pancreatic exocrine insufficiency) และเบาหวาน

ข้อมูลในปัจจุบันสนับสนุนว่าทั้ง 3 ภาวะมีความเชื่อมโยงกันโดยมี AP เป็นจุดเริ่มต้น ผู้ป่วยที่ไม่ได้กำจัดสาเหตุของ AP ไม่สามารถควบคุมสาเหตุได้ ไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริง หรือมีปัจจัยทางพันธุกรรมที่ทำให้ตับอ่อนเกิด AP ได้ง่าย ได้แก่ มีการกลายพันธุ์ของยีน cationic trypsinogen (PRSS1), serine protease inhibitor Kazal type 1 (SPINK1) หรือ cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) เป็นต้น จะเสี่ยงต่อการเกิด RAP และผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งก็จะกลายเป็น CP ในที่สุด **ภาพที่ 34.1** แสดงสาเหตุต่างๆ ที่ทำให้เกิด AP, RAP และ CP

Acute Pancreatitis

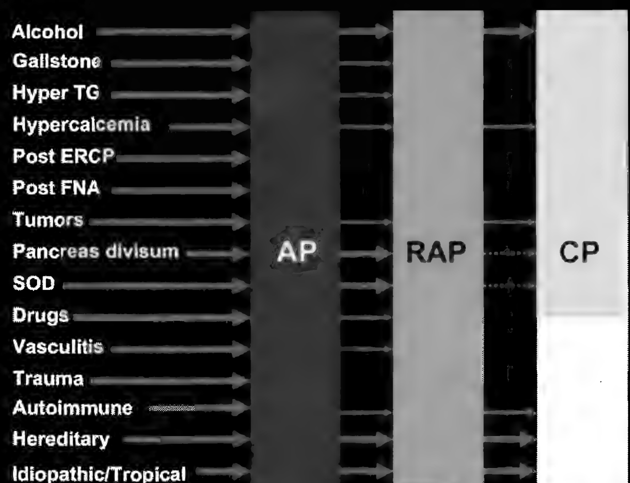
สาเหตุ

1. นิ่วในทางเดินน้ำดี พบได้ร้อยละ 30-40

2. สุรา พบได้ร้อยละ 30-40 ยังไม่พบว่ามีปริมาณหรือระยะเวลาการดื่มขั้นต่ำที่จะทำให้เกิดโรคอย่างชัดเจน โดยทั่วไปมักถือที่เอทานอลมากกว่า 80 กรัมต่อวันอย่างน้อย 5 ปี

3. **สาเหตุอื่น ๆ** พบได้ร้อยละ 5-10 ได้แก่

- *ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง* ได้แก่ ภาวะไขมันในเลือดสูงที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงกว่า 1,000 มก./ดล.
- *ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง* ไม่มีระดับของซีรั่มแคลเซียมชัดเจนแต่มักเกิดเฉพาะในภาวะ hyperparathyroidism
- *ยา* มียาที่เป็นสาเหตุแน่นอนมากกว่า 50 ชนิด แต่ตัวที่พบได้บ่อย ๆ ได้แก่ azathioprine, 6-MP, sulfonamide/co-trimoxazole), furosemide, thiazide, tetracycline, estrogen, pentamidine, valproic acid, ddI, L-asparaginase, ยาลดไขมันกลุ่ม statin และ angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI)[1]
- *สารพิษ* ได้แก่ ออร์กาโนฟอสเฟต และพิษจากแมงป่อง *Tityus trinitatis*
- *โรคติดเชื้อ* ได้แก่ คางทูม, coxsackie virus, echovirus, cytomegalovirus, ไข้เลือดออก, เลปโตสไปโรสิส, mycoplasma และ *Mycobacterium avium* com-



ภาพที่ 34.1 สาเหตุของ AP, RAP และ CP ลูกศรหนาหมายถึงทำให้เกิดได้บ่อย ลูกศรบางหมายถึงเกิดได้น้อย ลูกศรประหมายถึงยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเกิดได้หรือไม่; hyper TG, hypertriglyceridemia; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; FNA, fine needle aspiration; SOD, sphincter of Oddi dysfunction

plex

- *การอุดตันของท่อตับอ่อน* ได้แก่ มะเร็งตับอ่อน, intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN), ascariasis, sphincter of Oddi dysfunction (SOD) หรือ congenital anomalies เช่น pancreas divisum, choledochol cyst type III เป็นต้น
- *ภาวะแทรกซ้อนจากหัตถการ* เช่น ERCP, sphincter of Oddi manometry, fine needle aspiration (FNA) ของตับอ่อน และการส่องกล้องลำไส้เล็กชนิด balloon-assisted enteroscopy
- *หลอดเลือดฝอยอักเสบ (vasculitis)* ได้แก่ SLE, polyarteritis nodosa, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, Henoch-Schonlein purpura และ Behcet disease
- *ภายหลังการผ่าตัดช่องท้องหรือหัวใจ*
- *ภยันตรายต่อช่องท้อง*

4. **ไม่พบสาเหตุ (idiopathic)** พบได้ร้อยละ 10-20

สาเหตุของ AP ในประเทศไทยจากการศึกษาแบบไปข้างหน้าของผู้นิพนธ์ที่โรงพยาบาลศิริราชระหว่างปี พ.ศ. 2549-2550 ในผู้ป่วย 78 รายพบเป็นจากสุราร้อยละ 41 นิ่วทางเดินน้ำดีร้อยละ 37, สาเหตุอื่นๆร้อยละ 17 และไม่ทราบสาเหตุร้อยละ 5[2]

พยาธิสรีรวิทยา

ยังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าเริ่มต้นจากการกระตุ้นด้วยสาเหตุต่างๆ เกิดกระบวนการในระดับ acinar cell ได้แก่ มี protease autoactivation, มีการขัดขวาง zymogen exocytosis, มีภาวะเลือดไหลเวียนที่ตับอ่อนลดลง มีการกระตุ้น cytokine ต่างๆ จากตับอ่อนและเม็ดเลือดขาวทำให้เกิดการอักเสบของตับอ่อน เนื่อเยื่อรอบตับอ่อน และอวัยวะต่างๆ ทั่วร่างกาย

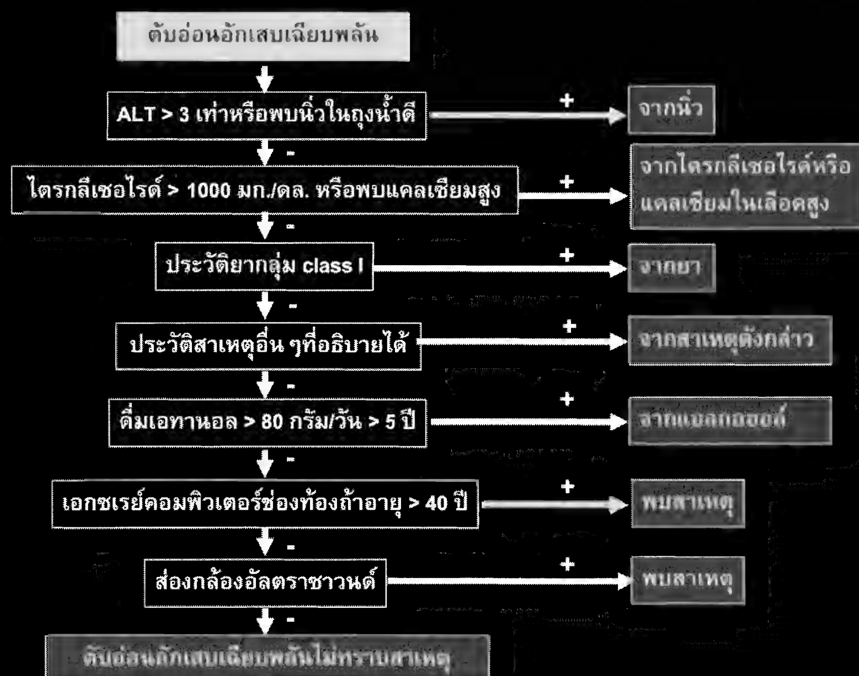
การวินิจฉัย

พบ 2 ใน 3 ประการต่อไปนี้[3]

1. อาการปวดท้องรุนแรงที่เข้าได้
2. ตรวจพบ amylase หรือ lipase ในเลือดสูงกว่า 3 เท่าของค่าปกติ
3. การตรวจภาพรังสี เช่น CT หรือ MRI เข้าได้กับ AP

อาการปวดท้องจาก AP มักปวดรุนแรงตรงกลางท้องหรือลิ้นปี่ ครึ่งหนึ่งมีปวดร้าวไปหลัง

การตรวจ lipase มีความไวและความจำเพาะดีกว่า amylase แต่โดยทั่วไปการตรวจ amylase มักเพียงพอในการวินิจฉัยและมีราคาถูกกว่า ผู้ป่วยที่ควรตรวจ lipase ได้แก่ ผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ภายหลัง 3-5 วันนับแต่มีอาการ ผู้ป่วยที่สงสัย AP จากสุรา (amylase ปกติได้ร้อยละ 20) หรือภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (amylase ปกติได้



ภาพที่ 34.2 แนวทางการค้นหาสาเหตุของ AP

ร้อยละ 50) การตรวจทั้ง amylase และ lipase พร้อมกันทั้ง 2 ตัวมักไม่จำเป็นและสิ้นเปลือง

การค้นหาสาเหตุ

แสดงดัง**ภาพที่ 34.2**

การประเมินความรุนแรง

ผู้ป่วย AP ร้อยละ 20 จะเป็น severe AP ซึ่งมีอัตราตายสูงจึงควรประเมินความรุนแรงของ AP ภายในเวลาไม่เกิน 24-48 ชม. นิยามความรุนแรงของ AP ตาม revised Atlanta classification พ.ศ. 2555 แบ่งเป็น mild, moderate และ severe[3] **(ตารางที่ 34.1)** ส่วนภาวะแทรกซ้อนเฉพาะที่นั้นมี 5 แบบ **(ภาพที่ 34.3)**

เนื่องจากหากยึดตามนิยามของ revised Atlanta classification กว่าจะบอกความรุนแรงของ AP ได้ต้องใช้เวลา 48 ชม. ซึ่งอาจช้าเกินกว่าจะให้การรักษาบางอย่างไปแล้ว ดังนั้นในทางปฏิบัติจึงควรประเมินว่าผู้ป่วยมีแนวโน้ม(predicted severe AP) หรือไม่ด้วยวิธีใน **ตารางที่ 34.2** แล้วให้การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ แบบ severe AP ไปก่อนได้เลย

GI

ตารางที่ 34.1 การจำแนกความรุนแรงของ AP ตาม revised Atlanta classification พ.ศ. 2555[3]

ภาวะแทรกซ้อนตามระบบ (systemic)			
Persistent organ failure > 48 ชม.:			
• Systolic BP < 90 มม.ปรอท และไม่ตอบสนองต่อการให้สารน้ำ			
• $PO_2/FiO_2 < 300$			
• Serum creatinine > 2 มก./ดล.			
ภาวะแทรกซ้อนเฉพาะที่ (local)			
• Pancreatic necrosis			
• Peripancreatic necrosis			
• Acute necrosis collection (ANC)			
• Walled-off necrosis (WON)			
• Acute pseudocyst			
การจำแนกความรุนแรง			
	Mild	**Moderate**	**Severe**
Organ failure	ไม่มี	Transient < 48 ชม.	Persistent ≥ 48 ชม.
Systemic complication	ไม่มี	หรือ	มีหรือไม่ก็ได้
Local complication	ไม่มี	หรือ	มีหรือไม่ก็ได้

การรักษา

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย AP แสดงดัง**ภาพที่ 34.4**

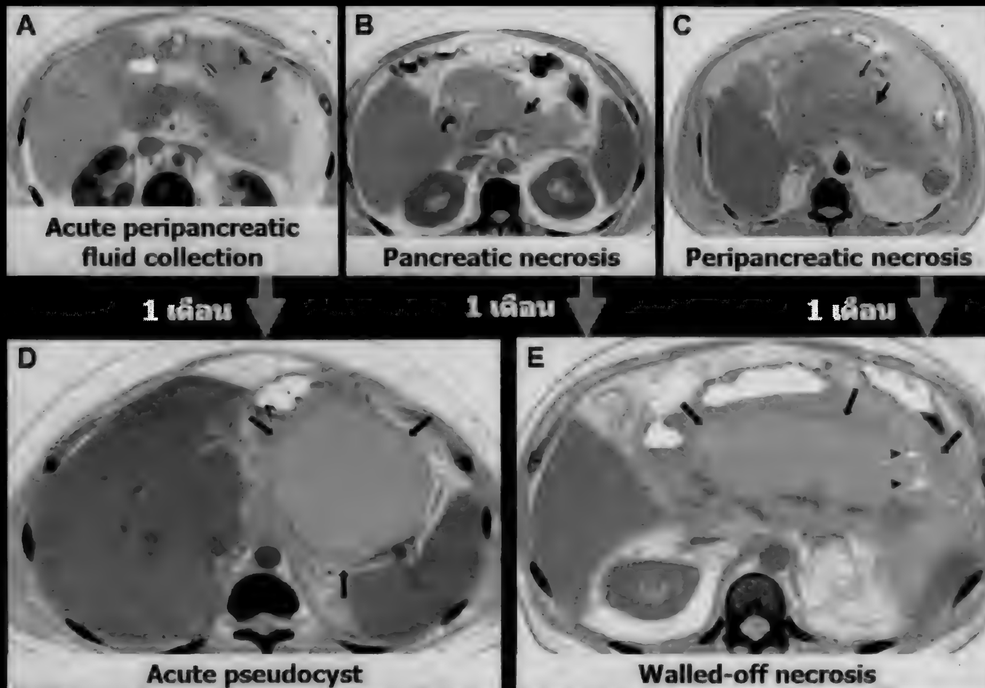
การรักษา Mild AP

ผู้ป่วยมักมีอาการดีขึ้นเองใน 3-5 วันโดยรักษาแบบประคับประคอง[7-12] การใช้ยาแก้ปวดโดยปัจจุบันสามารถใช้มอร์ฟีนได้ ผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารปกติได้ทันที[13, 14] ผู้นิพนธ์คิดว่าผู้ป่วย mild AP ก็ยังควรรับไว้ในรพ. เนื่องจากบางครั้งลักษณะของ severe AP อาจไม่แสดงออกมาจนกว่า 1-2 วันไปแล้วและวิธีการประเมินต่างๆ ที่มีอยู่ล้วนแต่ไม่ไวพอที่จะ "rule-out" severe AP ได้อย่างมั่นใจ

การรักษา Severe AP

การให้สารน้ำ

ผู้ป่วยควรได้รับสารน้ำโดยเร็วที่สุด การได้สารน้ำน้อยหรือมากเกินไปล้วนแต่ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราตายสูงขึ้น ผู้ป่วยควรได้รับสารน้ำอย่างน้อย 4,000 มล. ภายใน 24 ชม. แรก[15] ควรเลือกสารละลายริงเกอร์เพราะจะลดภาวะอวัยวะล้มเหลวได้ดีกว่าน้ำเกลือนอร์มัล[16] การประคับประคองในหออภิบาล



ภาพที่ 34.3 ภาวะแทรกซ้อนเฉพาะที่ของ AP

A. Acute peripancreatic fluid collection (APFC) เกิดได้ภายใน 1 เดือนแรก จะเห็นสารน้ำรูปร่างไม่สม่ำเสมออยู่ตามซอกตามหลืบระหว่างอวัยวะต่างๆ (ลูกศร) ไม่ต้องให้การรักษา มักหายเอง

B. Pancreatic necrosis เกิดได้ภายใน 1 เดือนแรก จะเห็น hypodensity area ของเนื้อตับอ่อนเมื่อฉีดสารทึบรังสี (ลูกศร) รักษาเมื่อมีการติดเชื้อเท่านั้น

C. Peripancreatic necrosis เกิดได้ภายใน 1 เดือนแรก จะเห็น hypodensity area รอบๆตับอ่อน โดยตัวตับอ่อนยังมี enhancement ปกติ (ลูกศรใหญ่) ให้สังเกตุหย่อมสีดำของไขมันปะปนอยู่ภายใน (ลูกศรเล็ก) บอกถึง fat necrosis ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญของภาวะนี้และเป็นจุดแยกจาก APFC รักษาเมื่อมีการติดเชื้อเท่านั้น

D. Acute pseudocyst เกิดภายหลัง 1 เดือน เป็นสารน้ำที่มีรูปร่างกลมหรือรีมีผนังบางๆล้อม น้ำภายในใส เกิดจาก APFC ที่อยู่นานๆและไม่หายไปจนเกิดผนังบางๆหุ้ม ไม่ต้องรักษายกเว้นมีอาการปวดแน่นท้องมาก เบียดท่อน้ำดีจนเกิดดีซ่าน โตขึ้นเรื่อยๆ หรือเกิด varix หรือ pseudoaneurysm รักษาโดยเจาะระบายทางผิวหนัง เจาะผ่านการส่องกล้อง หรือผ่าตัด

E. Walled-off necrosis (WON) เกิดภายหลัง 1 เดือน เกิดจาก pancreatic หรือ peripancreatic necrosis ที่อยู่นานจนเหลวเป็นน้ำ ภายในจะมีเนื้อตายอยู่มากเห็นได้ชัดจากอัลตราซาวนด์หรือ MRI แต่จาก CT ก็พอบอกได้หากเห็นหย่อมสีดำของไขมันอยู่ภายใน (หัวลูกศร) ไม่ต้องรักษายกเว้นเกิดติดเชื้อหรือมีอาการปวดแน่นท้องมาก รักษาโดยการผ่าตัดเป็นหลัก

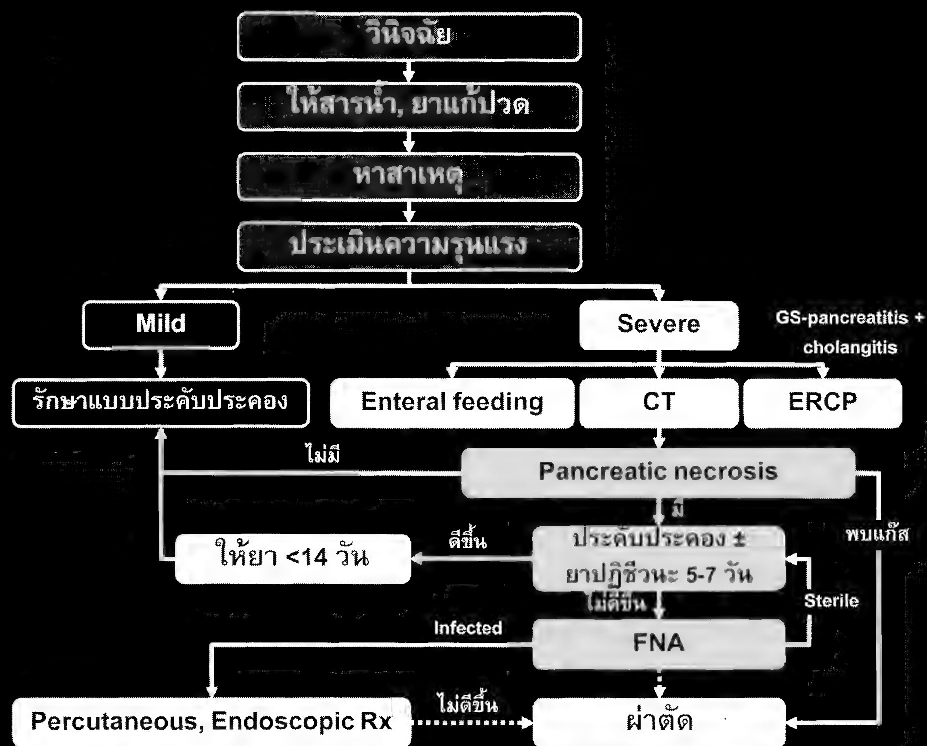
ตารางที่ 34.2 วิธีประเมินความรุนแรงของ AP

ภายใน 24 ชม.
APACHE II score ≥ 8 คะแนน
BISAP score ≥ 3 ข้อ[4, 5]
• Elevated BUN
• Impaired consciousness (Glasgow coma scale < 15)
• Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)
• Age > 60
• Pleural effusion
ที่ 48 ชม.
Ranson score ≥ 3 คะแนน
Modified Glasgow score ≥ 3 คะแนน
C-reactive protein ≥ 150 มก./ลิตร
ESR ≥ 60 มม./ชม.[6]

ผู้ป่วยควรได้รับการดูแลในหออภิบาลที่มีความพร้อมในการรักษาประคับประคองภาวะอวัยวะล้มเหลวได้เป็นอย่างดี เพราะเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตในสัปดาห์แรก ๆ

Enteral Feeding

ปัจจุบันทุกแนวทางสากลแนะนำให้ให้ enteral feeding ทางสาย nasojejunal หรือ nasogastric[7-12, 17] เพราะเป็นการให้ทั้งสารอาหาร ป้องกันการเคลื่อนย้ายของแบคทีเรียจากลำไส้ที่จะเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในตับอ่อนในระยะหลัง สามารถลดอัตราการติดเชื้อ การผ่าตัด และอัตราตายของผู้ป่วยได้เมื่อเทียบกับการได้อาหารทาง



ภาพที่ 34.4 แนวทางการดูแลผู้ป่วย AP

หลอดเลือดดำ[18, 19] โดยให้ทั้งเป็น semi-elemental diet (เช่น Peptamen®) หรือ polymeric formula[20] ในรูปหยดช้าๆ แบบต่อเนื่องโดยเริ่มให้เร็วที่สุดตั้งแต่ภายใน 48 ชม. แรกของโรคซึ่งจะได้ผลดีกว่าการให้หลัง 48 ชม.[21]

ERCP

ข้อสรุปจาก meta-analysis[22-25] และแนวทางสากลต่างๆ[7-9, 11, 12, 23] สรุปว่าผู้ป่วย AP จากนิ่วที่ควรทำ ERCP ภายใน 72 ชม. หลังจากมีอาการ เพื่อลดภาวะแทรกซ้อน แต่ไม่มีผลต่ออัตราตาย ได้แก่

1. สงสัยว่ามีภาวะท่อน้ำดีอักเสบ (cholangitis) ร่วมด้วย (มี Charcot's triad)
2. มี AP จากนิ่วชนิดรุนแรงและมีภาวะดีซ่านร่วมด้วย[25]

ผู้ป่วย AP จากนิ่วชนิดรุนแรงแต่ไม่มีดีซ่าน หรือชนิดไม่รุนแรงไม่จำเป็นต้องทำ ERCP[7-9, 11, 12, 23]

CT Scan

ผู้ป่วย severe AP ควรตรวจ contrast-enhanced CT เพื่อวินิจฉัย pancreatic necrosis เวลาที่เหมาะสมคือช่วงปลายสัปดาห์แรกของโรค ไม่ควรตรวจก่อน 48 ชม. เพราะอาจวินิจฉัย pancreatic necrosis ไม่ได้ทั้งๆ ที่มีเนื้อตายแล้ว และการวินิจฉัย necrotizing pancreatitis ในสัปดาห์แรกของโรคมักยังไม่เปลี่ยนแปลงการรักษา การอ่านผล CT ให้อ่านตาม revised Atlanta classification[3] เป็น

1. **Interstitial edematous pancreatitis** คือ ตับอ่อนยังคงมีการติดสารทึบรังสีตามปกติ หากมีสารน้ำรอบๆ ตับอ่อนร่วมด้วยเรียกว่า acute peripancreatic fluid collection (APFC)

2. **Necrotizing pancreatitis** คือ parenchymal necrosis หรือ peripancreatic necrosis ไม่ติดสารทึบรังสี หากมีสารน้ำร่วมด้วยในกรณีนี้เรียกว่า acute necrotic collection (ANC)

ยาปฏิชีวนะ

ผู้ป่วยที่มี pancreatic necrosis มีโอกาสเกิดติดเชื้อแทรกซ้อนทำให้ sterile necrosis กลายเป็นinfected necrosis ได้ประมาณร้อยละ 20-30 ซึ่งจะทำให้มีอัตราตายสูงขึ้น การให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อมีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ[27-29] และ meta-analysis[30] พบว่าการให้ยาปฏิชีวนะป้องกันในผู้ป่วยที่มี pancreatic necrosis ทุกรายได้ผลไม่ต่างจากการเลือกให้เฉพาะบางราย

(on demand) ผู้ป่วยที่ควรได้ยาปฏิชีวนะ ได้แก่

1. มี necrosis มากกว่าร้อยละ 33 ของเนื้อตับอ่อน
2. มี organ failure
3. ไม่สามารถรับ enteral feeding ได้

ยาปฏิชีวนะที่ควรให้ได้แก่ ยากลุ่ม carbapenem หลังให้ยาปฏิชีวนะควรประเมินผู้ป่วยทุกวัน ถ้าอาการดีขึ้นให้ให้ยาปฏิชีวนะต่อไปไม่เกิน 14 วัน ถ้าผู้ป่วยแย่ลงหรืออาการไม่ดีขึ้นภายใน 5-7 วันควรเจาะทำ FNA เพื่อแยกให้ได้ว่าเป็น sterile หรือ infected pancreatic necrosis

FNA

ผู้ป่วยที่มี pancreatic necrosis ควรทำ FNA โดยผ่านทาง CT หรืออัลตราซาวนด์เพื่อแยกระหว่าง sterile กับ infected pancreatic necrosis เมื่อผู้ป่วยมีอาการสงสัยการติดเชื้อ เช่น ไข้สูงขึ้นกว่าเดิม หนาวสั่น อาการไม่ดีขึ้นหรือแย่ลงหลังจากได้รับการรักษาแบบประคับประคอง 5-7 วัน (โดยอาจได้ยาปฏิชีวนะหรือไม่ก็ได้)[31]

การรักษา Infected Pancreatic Necrosis

ผู้ป่วยที่พบ infected pancreatic necrosis โดย FNA หรือพบแก๊สที่ pancreatic necrosis จาก CT เดิมทางเลือกรักษาแรกคือ การผ่าตัด[31] แต่ปัจจุบันพบว่าการรักษาแบบ step-up[32] โดยรักษาแบบอนุรักษ์นิยมก่อนโดยปรับยาปฏิชีวนะตามเชื้อที่พบ[33], percutaneous drainage หรือ endoscopic necrosectomy[34] ได้ผลดีขึ้นเรื่อย ๆ ผู้ป่วยมากกว่าครึ่งไม่ต้องผ่าตัดและหากต้องผ่าตัดก็สามารถเลื่อนไปภายหลัง 3-4 สัปดาห์และผ่าน้อยลงทำให้ลดอัตราทุพพลภาพของผู้ป่วยลงได้อย่างมีนัยสำคัญ แม้อัตราตายจะยังไม่ลดลง[35]

ผู้ป่วยที่ FNA แล้วพบว่าเป็น sterile pancreatic necrosis ควรให้รักษาแบบประคับประคองต่อไปเรื่อยๆ ซึ่งมักจะดีขึ้นในที่สุด แต่ต้องประเมินอาการทางคลินิกและทำ FNA เป็นระยะๆ เช่น ทุก 1 สัปดาห์[31] ในกรณีที่ผู้ป่วยยังคงมีอาการไม่ดีขึ้น (1-2 เดือน) แม้จะเป็น sterile pancreatic necrosis ก็ผ่าตัดได้[31]

Recurrent Acute Pancreatitis

สาเหตุ

1. Microlithiasis เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด (ประมาณ 2 ใน 3) ในการศึกษาระยะแรกๆ[36, 37]

2. SOD เป็นภาวะที่ sphincter of Oddi มีการตีบหรือบีบเกร็งมากกว่าปกติ เป็นสาเหตุที่มีการถกเถียงกันมาก กลุ่มที่เชื่อว่า SOD มีจริงพบว่า SOD เป็นสาเหตุของ RAP ถึงร้อยละ 15-72[38] ในขณะที่กลุ่มที่ไม่เชื่อว่า SOD มีจริงคิดว่า SOD น่าจะเป็นเพียงสิ่งที่พบในผู้ป่วย idiopathic CP ระยะแรกๆ เท่านั้น[39]

3. Idiopathic CP งานวิจัยระยะหลังๆ ที่ติดตามผู้ป่วยระยะยาวพบภาวะนี้เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดคือประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วย RAP[40]

4. อื่นๆ ที่สำคัญได้แก่

- Pancreas divisum เป็นความผิดปกติตั้งแต่กำเนิดของตับอ่อนที่พบมากที่สุดถึงร้อยละ 6 ของประชากร[41] เกิดจากการไม่เชื่อมกันของ Wirsung duct ของหัวตับอ่อนกับ Santorini duct ของตัวและหางตับอ่อน ทำให้น้ำย่อยจากตัวและหางตับอ่อนต้องไหลผ่าน Santorini duct ออกไปที่ minor papilla ซึ่งมีขนาดเล็กมาก ภาวะนี้มีการถกเถียงกันมากเช่นกันว่าเป็นสาเหตุของ RAP หรือไม่[41] เนื่องจาก systemic review ในระยะหลังพบว่าผู้ป่วย RAP มีความชุกของ pancreas divisum ไม่ต่างจากคนปกติทั่วไป[42] และผู้ป่วย pancreas divisum ที่มี RAP พบการกลายพันธุ์ของยีน CFTR และ SPINK1 ซึ่งเป็นยีนที่มีความสัมพันธ์กับ idiopathic CP ค่อนข้างสูง[43, 44]
- เนื้องอกของ ampulla หรือมะเร็งตับอ่อนขนาดเล็ก
- Choledochal cyst โดยเฉพาะ type III (choledochocele)
- ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ที่ไม่ได้รับการวินิจฉัย
- ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ที่ไม่ได้รับการวินิจฉัย
- ยา ที่ทำให้เกิด AP แต่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัย
- สุรา ที่ยังดื่มอยู่

การวินิจฉัยสาเหตุ

มีขั้นตอนดังนี้

1. ซักประวัติการดื่มสุราและการรับประทานยาที่ผู้ป่วยอาจไม่บอกต่อแพทย์
2. ตรวจระดับ AST, ALT และอัลตราซาวนด์ถุงน้ำดีอีกครั้ง เพื่อวินิจฉัยภาวะ AP จากนิ่วหรือ microlithiasis
3. ตรวจระดับไตรกลีเซอไรด์และแคลเซียมในเลือด

4. การตรวจพิเศษ มี 3 ทางเลือกขึ้นกับว่าอยู่ในที่ที่มีศักยภาพและความชำนาญในวิธีใด ได้แก่

- **Endoscopic ultrasonography (EUS)** ถือเป็น investigation of choice ของผู้ป่วย RAP ในปัจจุบันเนื่องจาก noninvasive และสามารถวินิจฉัยภาวะ microlithiasis, เนื้องอกตับอ่อนหรือ ampulla ขนาดเล็กๆ และ idiopathic CP ระยะแรกได้ดี[45]
- **ERCP** ช่วยในการวินิจฉัย SOD และ pancreas divisum ได้ดี แต่เนื่องจากทั้งสองภาวะเป็นสาเหตุที่ยังมีข้อถกเถียงมากและการตรวจ ERCP มีความเสี่ยงต่อการเกิด AP จึงไม่นิยมใช้เป็นการตรวจแรก
- **MRCP** ช่วยวินิจฉัย pancreas divisum ได้ แต่วินิจฉัย microlithiasis ไม่ดีและวินิจฉัย idiopathic CP ได้ไม่ดีนัก แต่มีข้อดีคือ noninvasive

การรักษา

รักษา AP และกำจัดหรือแก้ไขสาเหตุที่ตรวจพบ

Chronic Pancreatitis

สาเหตุ[46]

1. สุรา (alcoholic CP) พบได้ประมาณร้อยละ 70-80

2. ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic CP) พบประมาณร้อยละ 20-30 โดยแบ่งย่อยเป็น early-onset และ late-onset ตามอายุที่เริ่มเป็นว่าก่อนหรือหลัง 35 ปี[47]

3. อื่นๆ พบได้น้อยมาก ได้แก่

- Tropical pancreatitis ผู้ป่วยมีลักษณะเฉพาะคือมีนิ่ว (คือหินปูนในท่อตับอ่อนหลัก) ขนาดใหญ่กว่า 1 ซม.
- Hereditary pancreatitis เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน PRSS1 และถ่ายทอดแบบ autosomal dominant
- ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง โดยเฉพาะจาก hyperparathyroidism
- Autoimmune pancreatitis
- Obstructive CP ได้แก่ เนื้องอกตับอ่อนชนิด IPMN, SOD และ pancreas divisum ซึ่ง 2 สาเหตุหลังถือว่ายังมีข้อโต้เถียงกันอย่างมากว่าเป็นสาเหตุของ CP ได้จริงหรือไม่
- Recurrent หรือ severe AP
- อื่นๆ เช่น บุหรี่ และโรคไตวายเรื้อรัง มีความสัมพันธ์กับ CP แต่ยังไม่ทราบกลไกแน่ชัด

พยาธิกำเนิด

ทฤษฎีการเกิด CP ที่ยอมรับมากในปัจจุบันคือ ทฤษฎี Sentinel Acute Pancreatitis Event (SAPE)[48] เนื้อหาที่สำคัญคือ เมื่อเกิด AP ไม่ว่าจากสาเหตุใดๆ ในช่วงฟื้นตัวเมื่อ AP ดีขึ้นและมีการซ่อมแซมตับอ่อน ลิมโฟไซต์และแมคโครฟาจจะปล่อย cytokine และ mediator ต่างๆ ในกระบวนการซ่อมแซมซึ่งจะกระตุ้น pancreatic stellate cell (PSC) ให้ตื่นตัวขึ้น กรณีที่ผู้ป่วยไม่มี RAP และสาเหตุต่างๆ ถูกกำจัดไปแล้ว PSC จะสงบลงสู่ระยะพักตัว แต่กรณีที่เกิด RAP ซ้ำๆ ดื่มสุราหรือยังมี oxidative stress ต่อตับอ่อนตลอดเวลาจะกระตุ้นให้ PSC กลายเป็นไฟโบรบลาสต์สร้างพังผืดในตับอ่อนมากขึ้นเรื่อยๆ จนเกิด CP

พันธุกรรมกับ CP[46]

Hereditary pancreatitis ร้อยละ 70-80 มีการกลายพันธุ์ของยีน PRSS1 โดยมีการถ่ายทอดแบบ autosomal dominant การกลายพันธุ์ดังกล่าวทำให้กระบวนการ trypsin autolysis บกพร่องและ trypsin ดื้อต่อการทำลายโดย chymotrypsin

Tropical pancreatitis ร้อยละ 30-40 มีการกลายพันธุ์ของยีน SPINK1 ซึ่งโปรตีน SPINK1 เป็นกลไกด่านแรกในการทำลาย trypsin ที่เกิดจาก autoactivation

Idiopathic CP ร้อยละ 20-30 พบการกลายพันธุ์ของยีน SPINK1 หรือ CFTR ซึ่ง CFTR เป็น chloride channel ที่เมื่อบกพร่องจะทำให้เกิดการหลั่งไบคาร์บอเนตบกพร่องเกิดการอุดกั้นของท่อตับอ่อน

Alcoholic CP ร้อยละ 7-8 พบการกลายพันธุ์ของยีน SPINK1 หรือ CFTR

อาการ

1. ปวดท้อง เป็นอาการที่พบบ่อยที่สุด พบได้ร้อยละ 90 ของ alcoholic CP ร้อยละ 100 ของ early-onset idiopathic CP แต่พบเพียงร้อยละ 50 ของผู้ป่วย late-onset idiopathic CP (อีกครึ่งหนึ่งจึง painless ได้)[47] อาการปวดท้องในระยะแรกๆ ของโรคเกิดจาก RAP (เจาะพบ amylase/lipase สูง) แต่ในระยะต่อๆมาจะเหลือเพียงอาการปวดท้องรุนแรงเป็นๆ หายๆ เป็นเวลาหลายๆ ปี (เจาะ amylase/lipase จะปกติ) ซึ่งจะ

ยาวนานแตกต่างกันตามสาเหตุของ CP แต่ในที่สุดอาการปวดจะทุเลาเอง (pain relief) เนื่องจากตับอ่อนเสียหายไปหมดแล้ว (burn-out)

2. ภาวะพร่องน้ำย่อยตับอ่อน เกิดขึ้นเมื่อระดับน้ำย่อย lipase เหลือน้อยกว่าร้อยละ 10 ของปกติ[49] ผู้ป่วยมักมีน้ำหนักลดเป็นหลัก อาจมีอาการท้องเสียหรือ steatorrhea (ถ่ายอุจจาระมีไขมันมากกว่า 7 กรัมต่อวัน) ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้เนื่องจากในประเทศไทยอาหารมักมีไขมันไม่มากนัก และการเห็น steatorrhea ด้วยตามักเกิดเมื่อมีไขมันในอุจจาระมากกว่า 15-20 กรัมต่อวันแล้ว ส่วนภาวะพร่องน้ำย่อย amylase และ protease มักไม่มีอาการเนื่องจากร่างกายสามารถชดเชยได้ด้วย amylase ในน้ำลาย และ protease จากกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กได้

3. เบาหวาน มักเกิดภายหลังภาวะพร่องน้ำย่อยตับอ่อน เนื่องจากการลดลงของ Islets of Langerhans เกิดช้าที่สุด แต่บางครั้งอาจพบว่าผู้ป่วยพบเบาหวานก่อนเพราะภาวะพร่องน้ำย่อยที่เกิดก่อนอาจไม่แสดงอาการที่ชัดเจน

4. ดีซ่าน ผู้ป่วยส่วนน้อยอาจมาด้วยดีซ่านจากการกดเบียดท่อน้ำดีโดยหัวตับอ่อนที่บวมหรือมีพังผืดเป็นอาการแรกได้

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยทางกายภาพ

ได้แก่ การตรวจภาพรังสีช่องท้อง, อัลตราซาวนด์ช่องท้อง, CT, MRCP, ERCP, และ EUS โดยมีความไวและความจำเพาะแตกต่างกัน **(ตารางที่ 34.3)** ในทางปฏิบัตินิยมใช้การตรวจภาพรังสีช่องท้องและ CT เป็นการตรวจแรก ส่วน MRCP, ERCP และ EUS มักใช้เป็นลำดับต่อไปในผู้ป่วยที่สงสัย CP ระยะแรกที่ CT อาจยังปกติหรือยังไม่ชัดเจน

ตารางที่ 34.3 ความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัย CP โดยวิธีการต่างๆ

วิธีการตรวจ	ความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ (ร้อยละ)
Plain abdomen	50	95
US	60	75-90
CT	70-90	85-100
MRCP	80-90	90-100
ERCP	80-95	90-100
EUS	90-100	80-100

การตรวจหน้าที่ตับอ่อน

ปัจจุบันไม่นิยมทำกันแล้ว เนื่องจากต้องมีการจัดตั้งห้องแลปหรือมีชุดตรวจจำเพาะ ทั้ง direct pancreatic function test (secretin หรือ CCK stimulation test) ที่มีความไวและความจำเพาะสูงมากแต่ต้องมีการจัดตั้งห้องแลป ส่วน indirect pancreatic function test (pancreaolauryl test, bentiromide test, fecal elastase, fecal chymotrypsin, amino-acid consumption test ฯลฯ) ส่วนใหญ่มีความไวต่ำ มีความไวในการวินิจฉัย CP ที่เป็นมากแล้วได้ดี ซึ่งในระยะนี้ส่วนใหญ่ก็มักสามารถให้การวินิจฉัยได้จากการตรวจทางกายภาพแล้ว ส่วนการวินิจฉัย CP ระยะแรกนั้นมีความไวค่อนข้างต่ำ

การรักษา

อาการปวดท้อง

1. การรักษาทางอายุรกรรม[50]

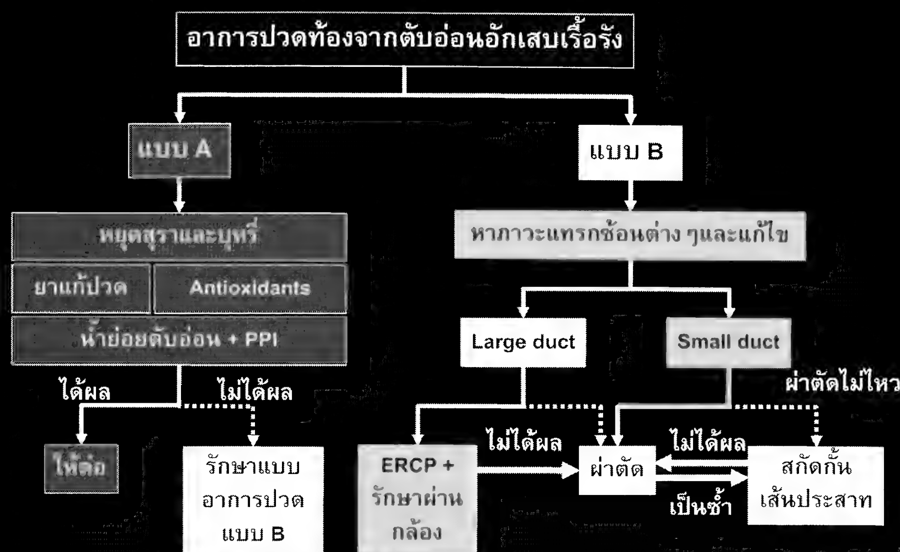
เหมาะกับผู้ป่วยที่มีอาการปวดแบบเป็นครั้งคราว (intermittent, type A pain) ที่ไม่บ่อยมากจนรบกวนชีวิตประจำวัน[51] วิธีการรักษาทางอายุรกรรม ได้แก่

1.1 หยุดดื่มสุรา เนื่องจากจะทำให้อาการปวดท้องลดลงได้ประมาณร้อยละ 50 โดย CP ระยะแรกๆ และทำให้การดำเนินโรคช้าลง

1.2 หยุดสูบบุหรี่ เนื่องจากบุหรี่ทำให้การดำเนินโรค เกิดหินปูน ภาวะพร่องน้ำย่อย เบาหวาน และมะเร็งตับอ่อนได้มากขึ้นและเร็วขึ้น

1.3 ยาแก้ปวด ให้โดยใช้หลักตาม analgesic ladder ที่ใช้ในผู้ป่วยมะเร็ง พยายามหลีกเลี่ยงการใช้ยาแก้ปวดกลุ่ม narcotic ให้มากที่สุด เมื่อใดผู้ป่วยต้องได้ narcotic บ่อยๆ ควรหาทางรักษาอื่นๆ เช่น การส่องกล้องหรือผ่าตัดด้วยเสมอ

1.4 น้ำย่อยตับอ่อน โดยให้น้ำย่อยตับอ่อนในขนาดใกล้เคียงกับในการรักษาภาวะพร่องน้ำย่อยแต่ต้องให้ร่วมกับยาลดกรด เช่น proton pump inhibitor เพื่อให้น้ำย่อยแตกตัวตั้งแต่ในกระเพาะอาหาร และลงไปยับยั้ง CCK-mediated negative feedback ที่ดูโอดีนัม ทำให้การหลั่งน้ำย่อยตับอ่อนลดลง ลดความดันในท่อตับอ่อน



ภาพที่ 34.5 แนวทางการรักษาอาการปวดท้องจาก CP

ทำให้ลดอาการปวดท้อง การรักษาวิธีนี้มีผู้เชี่ยวชาญแนะนำ[52] แต่ก็มีผู้โต้แย้งว่าไม่ได้ผล

1.5 Antioxidant ได้แก่ การให้ selenium 600 ไมโครกรัม วิตามินเอ 9,000 ยูนิต วิตามินซี 500 มก. วิตามินอี 400 ยูนิตและ methionine 2 กรัมต่อวัน พบว่าทำให้อาการปวดท้องลดลงได้ใน idiopathic CP และ tropical pancreatitis[53] แต่ไม่ได้ผลหากเป็น alcoholic CP[54]

2. การส่องกล้อง[50]

ได้แก่ การทำ ERCP ร่วมกับให้การรักษาผ่านกล้องเพื่อแก้ไขรอยตีบแคบและเอานิ่วในท่อตับอ่อนที่อาจอุดกั้นทำให้ความดันในท่อตับอ่อนสูงออก หรือรักษาภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ เช่น pseudocyst ท่อน้ำดีหรือดูโอดีนัมตีบ เป็นต้น การรักษาโดยการส่องกล้องทำให้อาการปวดท้องดีขึ้นได้ร้อยละ 86[55] แต่พบว่าด้อยกว่าการผ่าตัด[56, 57] รวมทั้งผลจะน้อยลงเมื่อติดตามระยะยาว[58] การรักษาโดยการส่องกล้องจึงเหมาะกับผู้ป่วยที่ปวดตลอดเวลา (constant, type B pain) มีขนาดท่อตับอ่อนใหญ่ (large duct) นิ่วหรือรอยตีบอยู่ที่บริเวณหัวตับอ่อนเป็นสำคัญ แต่ผู้ป่วยไม่ยินยอมผ่าตัดหรือผ่าตัดไม่ไหว

3. การผ่าตัด[50]

มักทำในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทางอายุรกรรม และ/หรือการส่องกล้องแล้วไม่ได้ผล จึงมักได้แก่ ผู้ป่วยที่ปวดตลอดเวลา (constant, type B pain) หรือมีภาวะท่อน้ำดีหรือดูโอดีนัมอุดตันร่วมด้วย (ซึ่งการผ่าตัดได้ผลดีกว่าการส่องกล้อง) วิธีการผ่าตัดได้แก่ การผ่าตัด drainage (modified Peustow operation) ในผู้ป่วยที่มีท่อตับอ่อนโตมากกว่า 6 มม. หรือ pancreatic head resection ในผู้ป่วยที่ท่อตับอ่อนไม่โตหรือมีหัวตับอ่อนโต (inflammatory head mass) หรือทำทั้งสองอย่างร่วมกัน (Frey operation) โดยรวมแล้วการผ่าตัดทำให้อาการปวดท้องทุเลาหลังผ่าตัดได้ประมาณร้อยละ 80 แต่ในระยะยาวเหลือประมาณร้อยละ 50

4. การสกัดกั้นเส้นประสาท (denervation therapy)

ได้แก่ การทำ celiac plexus block (ผ่านทาง EUS หรือ posterior percutaneous approach) ด้วยยา 0.25% buprivacaine ร่วมกับ triamcinolone พบว่ามักทำให้อาการดีขึ้นได้ประมาณร้อยละ 50-60[59, 60] แต่มักอยู่ชั่วคราวเพียง 2-3 เดือนจึงต้องทำซ้ำๆ หรือโดยการทำ thoracoscopic thoracic splancnicectomy ซึ่งมักทุเลาปวดได้ชั่วคราวโดยผู้ป่วยครึ่งหนึ่งจะดีขึ้นได้ประมาณ 15 เดือน[61] การรักษาโดยการสกัดกั้นเส้นประสาทจึงเหมาะกับผู้ป่วยที่ปวดตลอดเวลา (constant, type B pain) แต่มีขนาดท่อตับอ่อนเล็ก (small duct) แต่ไม่ยอมหรือไม่สามารถรับการผ่าตัดแบบ resection ได้

5. แนวทางการเลือกวิธีรักษา

แนวทางการรักษาอาการปวดท้องจาก CP แสดงดัง **ภาพที่ 34.5**

ภาวะพร่องน้ำย่อยตับอ่อน

ควรให้น้ำย่อยตับอ่อนทดแทน โดยให้ปริมาณ lipase 90,000 Ph Eur ต่อมื้อ ซึ่งเท่ากับปริมาณร้อยละ 10 ของน้ำย่อยปกติ แต่การให้อาจให้เพียงครึ่งเดียวก่อน คือ 40,000-45,000 Ph Eur ต่อมื้อ เนื่องจากปริมาณ lipase ในเม็ดยามักมากกว่าที่ระบุไว้ประมาณ 2 เท่า ตัวอย่างเช่น ใช้ Creon® 10000 4 แคปซูลต่อมื้อหรือ Creon® 40000 1 แคปซูลต่อมื้อหรือ Combizym® 6 เม็ดต่อมื้อ เป็นต้น วิธีการให้ให้พร้อมอาหารและไม่ต้องให้ยาลดกรดร่วมด้วย เนื่องจากน้ำย่อยตับอ่อนในประเทศไทยเป็นชนิด enteric-coated ทั้งหมด

เบาหวาน

ได้แก่ การฉีดอินซูลิน ผู้ป่วยมักคุมเบาหวานได้ยาก เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงหรือต่ำเกินไปได้ง่าย (brittle diabetes) แต่มักไม่เกิดภาวะ diabetic ketoacidosis เนื่องจากมักมีการพร่องกลูคากอนร่วมด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:648-61; quiz 644.
2. Pongprasobchai S, Thamcharoen R, Manatsathit S. Changing of the etiology of acute pancreatitis after using a systematic search. J Med Assoc Thai 2009;92 Suppl 2:S38-42.
3. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013;62:102-11.
4. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. Gut 2008;57:1698-703.
5. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2009;104:966-71.
6. Pongprasobchai S, Jianjaroonwong V, Charatcharoenwitthaya P, Komoltri C, Tanwandee T, Leelakusolvong S, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the prediction of severity of acute pancreatitis. Pancreas 2010;39:1226-30.
7. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. Gut 2005;54 Suppl 3:iii1-9.
8. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2006;101:2379-400.
9. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. Gastroenterology 2007;132:2022-44.
10. Takeda K, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006;13:42-7.
11. Pezzilli R, Uomo G, Zerbi A, Gabbrielli A, Frulloni L, De Rai P, et al. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis: the position statement of the Italian Association for the study of the pancreas. Dig Liver Dis 2008;40:803-8.
12. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013;108:1400-15; 1416.
13. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery-a randomized clinical study. Clin Nutr 2007;26:758-63.
14. Jacobson BC, Vander Vliet MB, Hughes MD, Maurer R, McManus K, Banks PA. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:946-51; quiz 886.
15. Pongprasobchai S. Appropriate fluid resuscitation in acute pancreatitis. Thai J Gastroenterol 2011;12:2-5.
16. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:710-717 e1.
17. Gianotti L, Meier R, Lobo DN, Bassi C, Dejong CH, Ockenga J, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: pancreas. Clin Nutr 2009;28:428-35.
18. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. BMJ 2004;328:1407.
19. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Heijden GJ, Windsor JA, Gooszen HG. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. Arch Surg 2008;143:1111-7.
20. Petrov MS, Loveday BP, Pylypchuk RD, McIlroy K, Phillips AR, Windsor JA. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. Br J Surg 2009;96:1243-52.
21. Petrov MS, Pylypchuk RD, Uchugina AF. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis. Br J Nutr

2009;101:787-93.

22. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Heijden GJ, van Erpecum KJ, Gooszen HG. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials. Ann Surg 2008;247:250-7.
23. Moretti A, Papi C, Aratari A, Festa V, Tanga M, Koch M, et al. Is early endoscopic retrograde cholangiopancreatography useful in the management of acute biliary pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials. Dig Liver Dis 2008; 40:379-85.
24. Uy MC, Daez ML, Sy PP, Banez VP, Espinosa WZ, Talingdan-Te MC. Early ERCP in acute gallstone pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis. JOP 2009;10:299-305.
25. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2012;5:CD009779.
26. van Santvoort HC, Besselink MG, de Vries AC, Boermeester MA, Fischer K, Bollen TL, et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study. Ann Surg 2009; 250:68-75.
27. Isenmann R, Runzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. Gastroenterology 2004;126:997-1004.
28. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, Ashley SW, Barie PS, Dugernier T, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ann Surg 2007;245:674-83.
29. Garcia-Barrasa A, Borobia FG, Pallares R, Jorba R, Poves I, Busquets J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute necrotizing pancreatitis. J Gastrointest Surg 2009;13:768-74.
30. Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS. Antibiotics prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis: an update. Am J Gastroenterol 2010; 105:705-7.
31. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, et al. IAP Guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. Pancreatology 2002;2:565-73.
32. Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, Baron TH, Besselink MG, Windsor JA, et al. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. Pancreas 2012;41:1176-94.
33. Mouli VP, Sreenivas V, Garg PK. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2013;144:333-40 e2.
34. Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, Geskus RB, Besselink MG, Bollen TL, et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. JAMA 2012;307:1053-61.
35. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. N Engl J Med 2010;362:1491-502.
36. Lee SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. N Engl J Med 1992;326:589-93.
37. Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia-Puges A, Valderrama R. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. Gastroenterology 1991;101:1701-9.
38. Steinberg WM, Chari ST, Forsmark CE, Sherman S, Reber HA, Bradley EL, 3rd, et al. Controversies in clinical pancreatology: management of acute idiopathic recurrent pancreatitis. Pancreas 2003;27:103-17.
39. Steinberg WM. Controversies in clinical pancreatology: should the sphincter of Oddi be measured in patients with idiopathic recurrent acute pancreatitis, and should sphincterotomy be performed if the pressure is high? Pancreas 2003;27:118-21.
40. Garg PK, Tandon RK, Madan K. Is biliary microlithiasis a significant cause of idiopathic recurrent acute pancreatitis? A long-term follow-up study. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:75-9.
41. Pongprasobchai S, Rerknimitr R. Pancreas divisum and pancreatitis. Pancreat Disorders Ther 2012;2:3.
42. Fogel EL, Toth TG, Lehman GA, DiMagno MJ, DiMagno EP. Does endoscopic therapy favorably affect the outcome of patients who have recurrent acute pancreatitis and pancreas divisum? Pancreas 2007;34:21-45.
43. Choudari CP, Imperiale TF, Sherman S, Fogel E, Lehman GA. Risk of pancreatitis with mutation of the cystic fibrosis gene. Am J Gastroenterol 2004;99:1358-63.
44. Garg PK, Khajuria R, Kabra M, Shastri SS. Association of SPINK1 Gene Mutation and CFTR Gene Polymorphisms in Patients With Pancreas Divisum Presenting With Idiopathic Pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2009.
45. Wilcox CM, Varadarajulu S, Eloubeidi M. Role of endoscopic evaluation in idiopathic pancreatitis: a systematic review. Gastrointest Endosc 2006;63:1037-45.
46. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001;120:682-707.

47. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterology 1994; 107:1481-7.
48. Schneider A, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: a model for inflammatory diseases of the pancreas. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2002;16:347-63.
49. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme ouputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. N Engl J Med 1973;288:813-5.
50. Warshaw AL, Banks PA, Fernandez-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. Gastroenterology 1998;115:765-76.
51. Ammann RW, Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterology 1999;116: 1132-40.
52. Singh VV, Toskes PP. Medical therapy for chronic pancreatitis pain. Curr Gastroenterol Rep 2003;5:110-6.
53. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. Gastroenterology 2009;136:149-159 e2.
54. Siriwardena AK, Mason JM, Sheen AJ, Makin AJ, Shah NS. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTICIPATE study. Gastroenterology 2012; 143:655-63 e1.
55. Rosch T, Daniel S, Scholz M, Huibregtse K, Smits M, Schneider T, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. Endoscopy 2002;34:765-71.
56. Dite P, Ruzicka M, Zboril V, Novotny I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. Endoscopy 2003;35:553-8.
57. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. N Engl J Med 2007; 356:676-84.
58. Cahen DL, Gouma DJ, Laramee P, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. Gastroenterology 2011;141:1690-5.
59. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon MR, Brugge WR. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. Dig Dis Sci 2009;54:2330-7.
60. Kaufman M, Singh G, Das S, Concha-Parra R, Erber J, Micames C, et al. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block and celiac plexus neurolysis for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. J Clin Gastroenterol 2010;44:127-34.
61. Baghdadi S, Abbas MH, Albouz F, Ammori BJ. Systematic review of the role of thoracoscopic splanchnicectomy in palliating the pain of patients with chronic pancreatitis. Surg Endosc 2008;22:580-8.

35 Acute and Chronic Hepatitis

วัชรศักดิ์ โชติยะปุตตะ

บทนำ

ภาวะตับอักเสบเป็นภาวะที่พบบ่อย แบ่งได้เป็นภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน (acute hepatitis) และตับอักเสบเรื้อรัง (chronic hepatitis) โดยภาวะดังกล่าวอาจนำไปสู่การเกิดตับวาย ตับแข็ง หรือมะเร็งตับในที่สุดถ้าผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสม การซักประวัติ ตรวจร่างกายและการส่งตรวจที่เหมาะสมจะทำให้ได้การวินิจฉัยโรคและนำไปสู่การรักษาที่ถูกต้องต่อไป

ภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน

เป็นภาวะที่มีการทำลายเซลล์ตับอย่างเฉียบพลันในผู้ป่วยซึ่งเดิมตับปกติ ผู้ป่วยมักมีอาการนำมาก่อนโดยอาจเป็นอาการที่ไม่จำเพาะก่อนมีการเพิ่มของระดับ aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการดีซ่านร่วมด้วย เกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะตับอักเสบเฉียบพลันคือ มีระดับ AST มากกว่า 200 U/L หรือ ALT มากกว่า 300 U/L[1] นอกจากนี้อาจมีการเพิ่มของ alkaline phosphatase (ALP) ได้ แต่พบน้อยกว่าร้อยละ 10 ที่จะมีระดับ ALP สูงเกิน 3 เท่ายกเว้นการแพ้ยาบางตัว

การประเมินผู้ป่วยตับอักเสบเฉียบพลันได้จากการซักประวัติรวมถึงปัจจัยเสี่ยง การตรวจร่างกายร่วมกับผลทางห้องปฏิบัติการ โดยระดับสูงสุดของ AST/ALT และรูปแบบของ AST/ALT อาจสามารถแยกสาเหตุของภาวะตับอักเสบเฉียบพลันแบบคร่าวๆ[2] ได้ (**ตารางที่ 35.1**)

สาเหตุ

1. Acute Viral Hepatitis

ภาวะตับอักเสบเฉียบพลันจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ได้แก่ ไวรัสตับอักเสบเอ บี ซี และอี นั้นมีลักษณะคล้ายกันคือ มีไข้ต่ำๆ เป็นเวลา 1-2 สัปดาห์ก่อนเริ่มมีอาการอ่อนเพลีย คลื่นไส้อาเจียน และตาตัวเหลือง ซึ่งไม่สามารถแยกสาเหตุของไวรัสตับอักเสบต่างๆ จากอาการและอาการแสดงได้ การแยกสาเหตุนั้นต้องใช้ประวัติการสัมผัสโรคและการส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค (**ตารางที่ 35.2**)

การส่งตรวจเพื่อหาไวรัสตับอักเสบชนิดเฉียบพลันควรส่งตรวจ anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM ในกรณีที่สงสัยว่าผู้ป่วยอาจติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีชนิดเฉียบพลันแนะนำให้ส่งตรวจ anti-HCV ควบคู่กับ HCV RNA viral load ซึ่งควรสงสัยในกรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติการใช้ยาฉีดเข้าเส้น ผู้ป่วยโรคไตที่ทำการฟอกเลือด หรือมีบุคคลที่มีประวัติโดนเข็มตำในช่วงก่อนมีอาการ กรณีที่สงสัยไวรัสตับอักเสบอี แนะนำให้ส่งตรวจ anti-HEV IgM ผู้ป่วยที่ควรสงสัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอี ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติการเดินทางไปประเทศที่มีแหล่งติดเชื้อสูงก่อนมีอาการ เช่น พม่า อินเดีย เป็นต้น นอกจากนี้การติดเชื้อนี้อาจพบเป็น sporadic case ได้ในประเทศไทยโดยส่วนใหญ่มักพบการติดเชื้อในเพศชายวัยกลางคนจนถึงอายุมาก

ตารางที่ 35.1 รูปแบบและระดับของค่า AST/ALT ในภาวะตับอักเสบเฉียบพลันจากสาเหตุต่างๆ

สาเหตุของตับอักเสบเฉียบพลัน	ALT สูงสุด (เท่าของค่าปกติ)	AST/ALT ratio	บิลิรูบินสูงสุด (มก.ดล.)	Prolonged PT (วินาที)
ไวรัส	10-40	< 1	< 15	< 3
แอลกอฮอล์	2-8	> 2	< 15	1-3
ยาหรือสารพิษ	> 40	> 1 ในระยะแรก	< 5	> 5
ขาดเลือด	> 40	> 1 ในระยะแรก	< 5	> 5

ตารางที่ 35.2 แนวทางการส่งตรวจทางไวรัสเมื่อพบผู้ป่วยตับอักเสบเฉียบพลัน

ชนิดไวรัสตับอักเสบ	การส่งตรวจ	หมายเหตุ
Hepatitis A	Anti-HAV IgM	
Hepatitis B	HBsAg, Anti-HBc IgM	ควรส่งตรวจทั้งสองตัวเนื่องจากร้อยละ 5 ของผู้ป่วยอาจมี HBsAg เป็นลบ
Hepatitis C	Anti-HCV, HCV RNA viral, load	ส่งตรวจในกรณีผู้ป่วยมีความเสี่ยงของการติดเชื้อ เช่น ผู้ป่วยโรคไตที่ฟอกเลือด บุคคลที่ติดยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้น
Hepatitis E	Anti-HEV IgM	ควรส่งกรณีตรวจไม่พบสาเหตุอื่นและมีอาการที่เข้าได้กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ เนื่องจากมีผลผิดพลาดได้

2. Drug-induced Liver Injury (DILI)

เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยขึ้นในปัจจุบันทั้งยาแผนปัจจุบันและสมุนไพรต่างๆ ทำให้เกิดตับอักเสบได้ทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรังโดยยาทำให้เกิดตับทำงานผิดปกติได้ 2 กลไกคือ intrinsic hepatotoxicity ได้แก่ ยาพาราเซตามอล และ idiosyncrasy ซึ่งยาส่วนใหญ่มีอาการแสดงในกลุ่มนี้คือมีจากภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) ผู้ป่วยบางรายอาจมีไข้ ผื่นที่ผิวหนัง ต่อมน้ำเหลืองโตและปวดข้อได้ รูปแบบของการเกิดตับอักเสบจากยาแบ่งเป็น 3 รูปแบบหลักคือ

- Hepatitis pattern มี AST/ALT สูง
- Cholestatic pattern มี ALP สูง
- Cholestatic hepatitis pattern เป็นรูปแบบผสม ตรวจพบมีทั้ง AST/ALT และ ALPสูง

3. Alcoholic Liver Disease

มีรูปแบบการดำเนินโรคแตกต่างกันตั้งแต่ alcoholic fatty liver (steatosis หรือ steatohepatitis), alcoholic hepatitis จนถึง alcoholic cirrhosis ผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดภาวะนี้มักมีประวัติดื่มแอลกอฮอล์ที่มีเอทานอลอย่างต่ำ 40-80 กรัมต่อวันในชายและ 20-40 กรัมต่อวันในหญิงเป็นเวลาอย่างน้อย 10 ปี ผู้ป่วย severe alcoholic hepatitis มักมีอาการหลังจากดื่มแอลกอฮอล์อย่างหนักต่อเนื่องหลายสัปดาห์ มีอาการดีซ่านที่เกิดขึ้นในระยะเวลาสั้น ไข้ ท้องมาน บางรายมีอาการ hepatic encephalopathy ตรวจร่างกายพบ ตับโตกดเจ็บ ตรวจเลือดพบค่า AST สูงมากกว่าค่าปกติ 2 เท่าขึ้นไปแต่สูงไม่เกิน 300 ยูนิต/ลิตร และมีสัดส่วน AST/ALT มากกว่า 2 เท่าขึ้นไป[3]

4. Ischemic Hepatitis

เป็นภาวะที่เซลล์ตับถูกทำลายอย่างเฉียบพลันจากภาวะขาดออกซิเจนหรือขาดเลือด อาจเรียกภาวะนี้ว่า shock liver หรือ hypoxic hepatitis การเกิดภาวะนี้ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องเกิดภาวะช็อกหรือเกิดภาวะตับขาดเลือดไปเลี้ยง แค่มีภาวะที่ตับขาดออกซิเจนไประยะเวลาหนึ่งก็เพียงพอที่เกิดภาวะนี้

ผู้ป่วยมักมีโรคร่วมที่รุนแรงที่เป็นสาเหตุเช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว การหายใจล้มเหลว และการติดเชื้อรุนแรง เป็นต้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุมาก มีประวัติช็อกนำมาก่อนเพียงร้อยละ 50-70 ผู้ป่วยมีค่า AST, ALT และ lactate dehydrogenase (LDH) สูงขึ้นอย่างรวดเร็วและสูงสุดใน 24 ชม. หลังตับขาดออกซิเจน ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 75 มีค่า AST ขึ้นเร็วกว่าและมีค่าสูงสุดสูงกว่าค่า ALT หลังจากนั้นค่า AST/ALT และ LDH จะลดลงอย่างรวดเร็วประมาณครึ่งหนึ่งในวันที่ 2-3 และลดลงจนปกติใน 10-15 วัน ผู้ป่วยร้อยละ 85 มีบิลิรูบินค่าขึ้นได้เล็กน้อยแต่มักไม่เกิน 5 มก./ดล. แต่ผู้ป่วยอาจมีสาเหตุร่วมอื่นๆ ที่ทำให้บิลิรูบินสูงมากกว่า 5 มก./ดล. เช่น ภาวะติดเชื้อ เม็ดเลือดแดงแตก หรือไตวาย[4]

5. Autoimmune Hepatitis (AIH)

เป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังจากภาวะออโตอิมมูน มักพบในเพศหญิงมากกว่าชาย มักแสดงอาการเมื่อมีอายุมากกว่า 40 ปี ผู้ป่วยร้อยละ 30-40 อาจมาพบแพทย์ครั้งแรกด้วยอาการตับอักเสบเฉียบพลัน ซึ่งอาจรุนแรงจนเกิดภาวะตับวายได้ซึ่งมักพบในผู้ป่วยอายุน้อย นอกจากนี้อาจตรวจพบความผิดปกติของอวัยวะอื่นๆ ร่วมด้วยอันเป็นผลจากภาวะออโตอิมมูน เช่น thyroiditis, autoimmune hemolytic anemia, และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เป็นต้น

ผู้ป่วย AIH ที่มาด้วยอาการตับอักเสบเฉียบพลันผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบ AST/ALT สูงร่วมกับ

ค่าโกลบูลินสูงจากการมีอิมมูโนโกลบูลินจี (IgG) สูง การวินิจฉัย AIH มีเกณฑ์ในการวินิจฉัยหลายอย่าง แต่ที่ง่ายในทางเวชปฏิบัติแสดงใน **ตารางที่ 35.3** พบว่าถ้ามีคะแนนรวม ≥ 6 มีความไวร้อยละ 88 ความจำเพาะร้อยละ 97 แต่ถ้าคะแนนรวม ≥ 7 จะมีความไวร้อยละ 81 และความจำเพาะร้อยละ 99

ปัจจุบันจำแนกผู้ป่วย AIH เป็น 2 กลุ่มที่สำคัญคือ AIH type 1 และ type 2 ขึ้นกับการตรวจพบซีรั่มออโตแอนติบอดีแต่ละชนิด โดยผู้ป่วย AIH type 1 ตรวจพบ ANA หรือ SMA และผู้ป่วย AIH type 2 ซึ่งมักพบในวัยเด็ก ตรวจพบ anti LKM-15

6. Wilson Disease

เป็นโรคที่มีการสะสมของทองแดงในร่างกายมากผิดปกติจากการกลายพันธุ์ของยีน *ATP7B* บนโครโมโซมคู่ที่ 13 ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive โรคมีความชุกประมาณ 1 : 30,000-50,000 ผู้ป่วยไม่สามารถขับทองแดงออกจากเซลล์ตับได้จนเกิดการสะสมภายในตับและอวัยวะต่างๆ ทำให้เกิดความผิดปกติตามมาซึ่งมักแสดงอาการในช่วงอายุ 20-30 ปี และเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ จนทำให้เกิดตับแข็งและตับวายได้ ผู้ป่วยมีอาการแสดงที่หลากหลายอาจไม่มีอาการทางคลินิกก็ได้ ส่วนใหญ่มีอาการก่อนอายุ 30 ปี แต่อาจพบได้ตั้งแต่อายุ 2-70 ปี

ผู้ป่วยมักมีอาการแสดงทางตับก่อนระบบอื่นเนื่องจากทองแดงสะสมที่ตับเป็นอวัยวะแรก อาการแสดงแตกต่างกันมากตั้งแต่อาจตรวจพบแค่ตับโตหรือผลเลือดการทำงานตับผิดปกติเพียงเล็กน้อย ตับอักเสบเฉียบพลันคล้ายโรคตับอักเสบออโตอิมมูน (ร้อยละ 12) ตับอักเสบเรื้อรัง ตับแข็งหรือภาวะแทรกซ้อนจาก portal hypertension[7]

อาการแสดงทางตาที่พบบ่อยได้แก่ Kayser-Fleischer ring (KF ring) ซึ่งเกิดจากการสะสมของทองแดงที่ Decemet membrane ของกระจกตาเห็นเป็นแถบสีน้ำตาลทองโดยมักเริ่มที่ขอบด้านบนก่อน ในรายที่เป็นไม่มากการวินิจฉัยต้องอาศัยการตรวจตาด้วย slit lamp โดยจักษุแพทย์ที่มีความชำนาญ ผู้ป่วยเด็กมักตรวจไม่พบ KF ring ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางตับตรวจพบ KF ring เพียงร้อยละ 44-62 แต่ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางระบบประสาทตรวจพบ KF ring ถึงร้อยละ 95 อย่างไรก็ตาม KF ring สามารถพบได้ในผู้ป่วยโรคตับที่มีการคั่งของน้ำดีเรื้อรัง นอกจากนี้ยังอาจตรวจพบ sunflower cataract ซึ่งเกิดจากการสะสมของทองแดงที่เลนส์ตาแต่มักไม่รบกวนการมองเห็น ภายหลังให้การรักษาอย่างเหมาะสม KF ring และ sunflower cataract จะดีขึ้นและหายไปได้แต่ก็กลับมาเป็นใหม่หากรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ

ผู้ป่วยอายุน้อยโดยเฉพาะเพศหญิงอาจเกิดตับอักเสบเฉียบพลันจนเกิดตับวายและอาจตรวจพบภาวะเม็ดเลือดแดงแตกชนิด Coombs' test เป็นลบได้ร้อยละ 5-15 ระดับซีรั่ม AST, ALT มักสูงไม่เกิน 1,000 ยูนิต/ลิตร โดยสัดส่วนของ AST/ALT มากกว่า 4 เนื่องจากไมโตคอนเดรียถูกทำลายและมีภาวะเม็ดเลือดแดงแตก ซีรั่ม alkaline phosphatase (ALP) มักอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือต่ำ ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกร่วมด้วยมักมีสัดส่วนของซีรั่ม ALP ต่อบิลิรูบินน้อยกว่า 2 ซึ่งอาจช่วยในการวินิจฉัยโรค[8]

ตารางที่ 35.3 Simplified criteria สำหรับการวินิจฉัย AIH[6]

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	จุดตัด	คะแนน
ANA หรือ SMA	≥ 1:40 ขึ้นไป	1*
ANA หรือ SMA	≥ 1:80 ขึ้นไป	2*
LKM	≥ 1:40 ขึ้นไป	2*
SLA	ผลเป็นบวก	2*
IgG	> ค่าปกติสูงสุด	1
	> 1.1 เท่าของค่าปกติสูงสุด	2
ผลพยาธิวิทยาของตับ	Compatible with AIH	1
	Typical of AIH	2
ซีโรโลยีของไวรัสตับอักเสบ	ไม่พบ	2

*คะแนนรวมสูงสุดของออโตแอนติบอดีทุกชนิดไม่เกิน 2 คะแนน

7. นิ่วในท่อน้ำดี

ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่หรือใต้ชายโครงขวารุนแรง อาจตรวจพบว่ามีดีซ่านร่วมด้วยในบางราย เมื่อตรวจเลือดพบ ค่า AST/ALT สูงได้ในช่วงแรก โดยระดับ AST/ALT มักไม่เกิน 1,000ยูนิต/ลิตร พบเพียงร้อยละ 2 ของผู้ป่วยที่อาจมีระดับ AST/ALT มากกว่า 2,000 ยูนิต/ลิตร[1] ส่วนค่า ALP อาจไม่สูงได้ในตอนแรก หลังจากนั้นค่าจะสูงขึ้นใน 2-3 วันต่อมาถ้ายังคงมีนิ่วอุดตันในท่อน้ำดี

แนวทางการประเมินผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน

1. ซักประวัติอาการต่างๆ ปัจจัยเสี่ยงและประวัติยาโดยละเอียด
2. ตรวจร่างกาย เพื่อดูว่ามีอาการแสดงของโรคตับเรื้อรัง ตัวตาเหลือง ตับม้ามโตหรือไม่ รวมถึงอาการแสดงที่จำเพาะต่อโรคได้แก่การตรวจว่ามีผื่นแพ้ยา ตรวจตาว่ามี KF ring เป็นต้น
3. ถ้าผู้ป่วยมีอาการปวดบริเวณลิ้นปี่ที่รุนแรงควรระวังภาวะนิ่วในท่อน้ำดี
4. ดูผลเลือดการทำงานของตับ หากมี AST/ALT มากกว่า 2,000-3,000 ยูนิต/ลิตร ให้สงสัยสาเหตุจากยาหรือภาวะตับขาดเลือด
5. ดูระดับ ALP ร่วมด้วย หากสูงควรสงสัยสาเหตุจากยา เพราะมียาหลายตัวทำให้เกิดผลแบบ cholestatic hepatitis
6. ควรส่งตรวจซีโรโลยีสำหรับไวรัสตับอักเสบเอและบีในกรณีที่สงสัย ส่วนไวรัสตับอักเสบซีและอีแนะนำให้ตรวจถ้ามีประวัติเสี่ยง
7. กรณีผู้ป่วยเพศหญิง อายุน้อย มาด้วยตับอักเสบเฉียบพลัน ร่วมกับมีโกลบูลินสูงควรนึกถึง AIH
8. ถ้าผู้ป่วยอายุน้อย มี AST/ALT สูงโดยที่ ALP ต่ำและมีภาวะเม็ดเลือดแตกร่วมด้วยให้คิดถึง Wilson disease
9. ควรซักประวัติยาซ้ำถ้ายังหาสาเหตุไม่พบ ทั้งยาแผนปัจจุบัน ยาสมุนไพร รวมถึงอาหารเสริม เพราะในปัจจุบันยาเป็นสาเหตุที่พบบ่อยสุด
10. ประเมินความรุนแรงของตับอักเสบว่าผู้ป่วยมีภาวะตับวายด้วยหรือไม่
11. การเจาะชิ้นเนื้อตับมีประโยชน์น้อย ยกเว้นกรณีที่คิดว่าเป็น acute on top chronic liver disease

การประเมินความรุนแรงของภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน

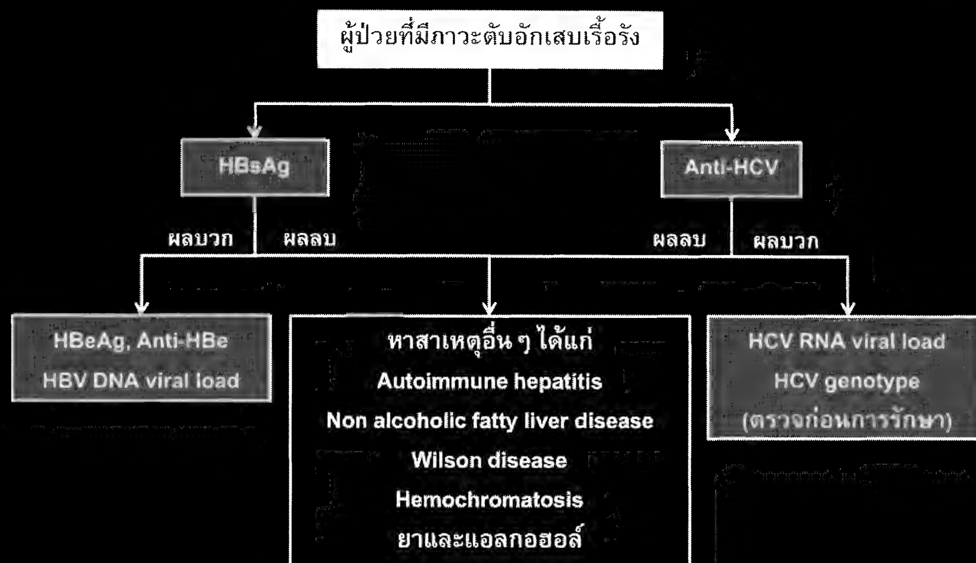
ระดับ AST และ ALT ไม่ได้บ่งบอกความรุนแรงของโรค ผลเลือดนี้บ่งชี้ถึงสาเหตุของภาวะตับอักเสบเฉียบพลันมากกว่า เช่นเดียวกับค่าบิลิรูบิน ตัวบ่งชี้ถึงความรุนแรงที่สำคัญได้แก่ prothrombin time (PT) พบว่าค่า PT มากกว่าค่าปกติ 4 วินาที ค่า PT มากกว่า 20 วินาที หรือค่า PT-INR มากกว่า 6.5 เป็นตัวบ่งชี้ว่าผู้ป่วยจะมีอัตราตายสูง

ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลันรุนแรงมากถึงขั้นตับวาย (เกิด hepatic encephalopathy ร่วมกับมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติภายใน 26 สัปดาห์หลังจากมีดีซ่าน ในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคตับมาก่อน) ภาวะตับวายเฉียบพลันนี้ต้องแยกจากภาวะ acute on chronic liver failure ซึ่งเป็นภาวะที่เกิดการเสื่อมของการทำงานของตับอย่างเฉียบพลัน เช่น จากเลือดออกในทางเดินอาหารจากหลอดเลือดขอดในหลอดอาหารแตก ติดเชื้อ หรือตับอักเสบจากยา เนื่องจากการดำเนินโรคของภาวะ acute on chronic liver failure จะต่างจากภาวะตับวายเฉียบพลันตรงที่การทำงานของตับอาจจะดีขึ้นได้ถ้าได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที[9]

ภาวะตับอักเสบเรื้อรัง

สามารถวินิจฉัยได้จากการที่มีระดับ AST และ ALT ผิดปกติต่อเนื่องนานกว่า 6 เดือนหลังจากมีตับอักเสบเฉียบพลัน หรือพบ AST และ ALT ผิดปกติมากกว่า 1 ครั้งใน 6 เดือน

การประเมินผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังเริ่มจากการซักประวัติและตรวจร่างกาย ประวัติที่สำคัญคือ ประวัติเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี ประวัติยาต่างๆ ประวัติครอบครัวที่เกี่ยวกับโรคตับ ผู้ป่วยที่มีอาการตับอักเสบเรื้อรัง การส่งตรวจคัดกรองว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีควรส่งตรวจ HBsAg และ anti-HCV ส่วนไวรัสตับอักเสบอื่นๆ ที่ทำให้เกิดการอักเสบแบบเรื้อรังพบได้น้อย ในกรณีที่ HBsAg เป็นผลบวกแนะนำให้ส่งตรวจ HBeAg, anti-HBe และ HBV DNA viral load เพื่อประเมินว่าต้องรักษาหรือไม่ ส่วนไวรัสตับอักเสบดีควรส่งในกรณีผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีมีตับอักเสบโดยไม่สามารถหาสาเหตุได้ ร่วมกับมีประวัติติดยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้น สำหรับไวรัสตับอักเสบซีเมื่อ anti-HCV เป็นบวกควรยืนยันผลด้วยการตรวจ HCV RNA viral load



ภาพที่ 35.1 แนวทางการสืบค้นสาเหตุของภาวะตับอักเสบเรื้อรัง

GI

ผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบทั้งไวรัสตับอักเสบบีและซี ควรตรวจหา AIH และ Wilson disease สำหรับภาวะ primary hemochromatosis ในประเทศไทยพบได้ไม่บ่อย ส่วนใหญ่มักเป็น secondary hemochromatosis ซึ่งมีประวัติโรคพื้นฐานชัดเจน ในกรณีที่ไม่ทราบสาเหตุหลังจากได้สืบค้นจนละเอียดแล้วผู้ป่วยควรได้รับการเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับ ซึ่งพบว่าหากหาสาเหตุใดๆ ไม่พบ พยาธิสภาพของตับที่พบบ่อยที่สุดคือ nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) แนวทางการหาสาเหตุแสดงใน (**ภาพที่ 35.1**)

NAFLD คือโรคตับที่เกิดจากการสะสมของไขมันโดยเฉพาะไตรกลีเซอไรด์ในเซลล์ตับมากกว่าปกติในผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณน้อย ผู้ป่วย NAFLD ส่วนใหญ่ไม่มีอาการ แต่บางรายอาจมีความรู้สึกจุกแน่นที่บริเวณช่องท้องด้านขวาบน ตรวจร่างกายบางครั้งพบตับโต ตรวจภาพรังสีช่องท้องพบไขมันสะสมในตับ สิ่งสำคัญก่อนจะวินิจฉัยผู้ป่วยที่พบไขมันสะสมในตับว่าเป็น NAFLD แพทย์ต้องซักประวัติเพื่อให้แน่ใจว่าไม่ได้เป็นผลจากยาบางชนิดและผู้ป่วยต้องดื่มแอลกอฮอล์ไม่เกิน 10 กรัมต่อวันในเพศหญิงและ 20 กรัมต่อวันในเพศชาย ผู้ป่วย NAFLD ร้อยละ 50-90 จะมีภาวะอ้วนร่วมด้วย และร้อยละ 60 มี metabolic syndrome ร่วมด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. Clin Chem 2000;46:2050-68.
2. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. Gastroenterology 2002;123:1367-84.
3. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio-an indicator of alcoholic liver disease. Dig Dis Sci 1979;24:835-8.
4. Henrion J. Hypoxic hepatitis. Liver Int 2012;32:1039-52.
5. Liberal R, Grant CR, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. Autoimmun Rev 2014;13:435-40.
6. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008;48:169-76.
7. Rosencrantz R, Schilsky M. Wilson disease: pathogenesis and clinical considerations in diagnosis and treatment. Semin Liver Dis 2011;31:245-59.
8. Berman DH, Leventhal RI, Gavaler JS, Cadoff EM, Van Thiel DH. Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. Gastroenterology 1991;100:1129-34.
9. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). Hepatol Int 2009;3:269-82.

36 Cirrhosis

ทวีศักดิ์ แทนวันดี

บทนำ

ตับแข็ง (cirrhosis) เป็นภาวะโรคตับเรื้อรังขั้นสุดท้าย เกิดจากการมี progressive hepatocellular failure ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของตับทั้ง micro- และ macrostructure จากการเพิ่มขึ้นของคอลลาเจนในตับ เกิดพังผืด portal hypertension และโรคแทรกซ้อนตามมา ภาวะตับแข็งแม้ว่าอาจเกิดจากสาเหตุเริ่มต้นต่างๆ กัน แต่จะให้ผลลัพธ์ในขั้นสุดท้ายเช่นเดียวกัน

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยตับแข็งเป็น clinico-pathological diagnosis การวินิจฉัยที่ดีที่สุดคือการดูพยาธิวิทยา แต่ไม่จำเป็นเสมอไป การวินิจฉัยใช้การประเมินหลายๆอย่างร่วมกัน คือ

1. ปัจจัยเสี่ยง เช่น ไวรัสตับอักเสบบีหรือซีเรื้อรัง แอลกอฮอล์, ตับอักเสบออโตอิมมูน เป็นต้น
2. หลักฐานการมีโรคตับเรื้อรัง (evidence of chronic liver disease, **ตารางที่ 36.1**)

ตารางที่ 36.1 ลักษณะการตรวจร่างกายในผู้ป่วยตับแข็ง

สิ่งตรวจพบ	กลไกที่น่าจะเป็น
น้ำในช่องท้อง	Portal hypertension
ตับโต	Infiltrative liver disease, ไขมันสะสมในตับ ตับอักเสบ หากโรคเป็นมากตับจะเล็กลง
ม้ามโต	Portal hypertension
การเปลี่ยนแปลงทางผิวหนัง	
Glazing lips and tongue	Skin atrophy, papillary atrophy
Oral rhagades	การขาดธาตุสังกะสี
Spider angiomas	Central arteriole with radiating vessels
"Banknote" skin	Skin atrophy เนื่องจากการขาดธาตุสังกะสี
Palmar erythema	การเสียสมดุลย์ระหว่างเอสโตรเจนและเทสโทสเตอโรน (?)
Dupuytren's disease	Palmar fibromatosis (มักพบในตับแข็งจากแอลกอฮอล์)
Jaundice	ตับเสียหายขั้นรุนแรง
Purpura	หลอดเลือดเปราะหรือเกล็ดเลือดต่ำ
Scratch sign	คัน
Xanthelasms	ภาวะน้ำดีคั่งเรื้อรัง
Superficial dilated vein	Portal hypertension
Caput medusae	Portal hypertension ร่วมกับมี recanalization ของหลอดเลือดดำ umbilical (พบน้อย)
การเปลี่ยนแปลงของเล็บ	
White nails	มักเป็นที่นิ้วหัวแม่มือและนิ้วชี้
Clubbing of fingers / hour glass nails	พบได้ไม่บ่อย อาจพบใน hepatopulmonary syndrome
การเปลี่ยนแปลงทางฮอร์โมน	
Testicular atrophy, gynecomastia, amenorrhea	สัดส่วนของเอสโตรเจนต่อแอนโดรเจนเพิ่มขึ้นจากการลดการสร้างเทสโทสเตอโรน และเพิ่มการเปลี่ยนแปลงจากเทสโทสเตอโรนไปเป็นเอสโตรเจน
Muscle atrophy	ผลของ cytokine (?) จากภาวะขาดอาหาร
Parotid gland swelling	ภาวะขาดอาหารและมีการสะสมของไขมัน (พบได้บ่อยในผู้ป่วยตับแข็งจากแอลกอฮอล์)

3. พบหลักฐานของ portal hypertension จากทั้งทางคลินิก ทางห้องปฏิบัติการ และทางการตรวจรังสีวิทยา

4. ผลการตรวจทางรังสีเข้าได้กับภาวะตับแข็ง เช่น nodular surface, enlarged left lobe หรือ splenomegaly

5. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมีหลักฐานของ liver synthetic failure เช่น การลดลงของแอลบูมิน (อาจพบ reverse albumin/globulin ratio), prolonged prothrombin time และการพบ AST> ALT ในผู้ป่วย non-alcoholic, non-hemolytic ก็ช่วยให้สงสัยภาวะตับแข็ง

การประเมินความรุนแรง

1. Child-Turcotte-Pugh (CTP) Scoring System (**ตารางที่ 36.2**) โดยหากคะแนน 5-6 = CTP A, 7-9 = CTP B, 10-15= CTP C โดยพบอัตราการรอดชีวิตที่ 1 และ 2 ปีเท่ากับ

- CTP A ร้อยละ 100, ร้อยละ 85
- CTP B ร้อยละ 80, ร้อยละ 60
- CTP C ร้อยละ 45, ร้อยละ 35

2. Model for End-Stage-Liver Disease (MELD) score โดยการคำนวณจากสูตรที่ซับซ้อนกว่า แต่สามารถใช้สูตรสำเร็จรูปในเว็บไซต์ได้

การดำเนินโรคของตับแข็งและ Portal Hypertension

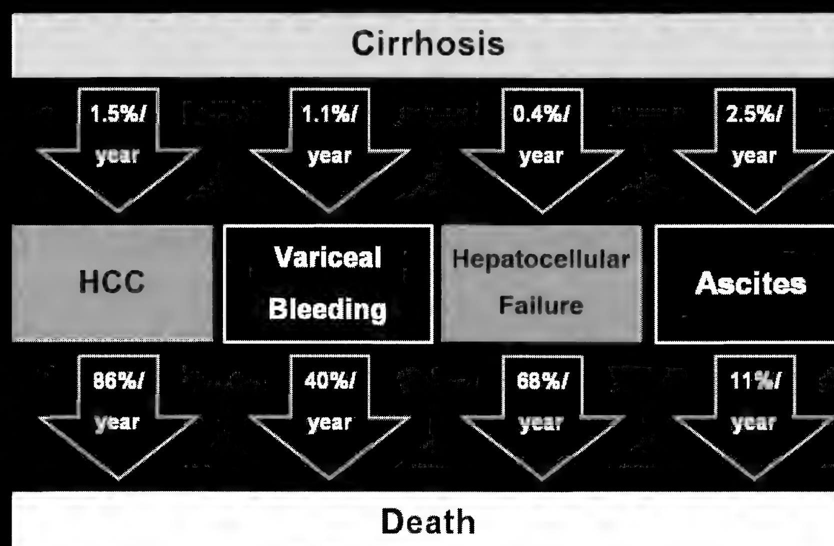
แสดงดัง **ภาพที่ 36.1**

ธรรมชาติการดำเนินโรคของ Esophageal Varices

Esophageal varices (EV) เป็นตัวบ่งชี้สำคัญว่ามี portal hypertension มีความชุกแตกต่างกันมากตั้งแต่ร้อย

ตารางที่ 36.2 Child-Turcotte-Pugh (CTP) Scoring System

Criteria	Points		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Mild to moderate (grade 1-2)	Severe (grade 3-4)
Ascites	None	Mild to moderate	Large or refractory to diuretics
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time			
Seconds prolonged	<4	4-6	>6
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3



ภาพที่ 36.1 การดำเนินโรคของตับแข็งและ portal hypertension

GI

ละ 24-80 เมื่อวินิจฉัยตับแข็งครั้งแรก ลักษณะทางคลินิกที่บ่งชี้ว่าน่าจะมี EV คือ เกล็ดเลือด < 100,000 ตัว/ลบ.มม. และการตรวจอัลตราซาวนด์พบขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ portal vein ตั้งแต่ 13 มม. ขึ้นไป มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำกว่า 88,000 ตัว/ลบ.มม. หรือมีม้ามโตจะพบ EV ขนาดใหญ่ถึงร้อยละ 28 เมื่อเทียบกับร้อยละ 7 ในกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยดังกล่าว อย่างไรก็ตามยังไม่มีลักษณะบ่งชี้ใดที่มีความไวเพียงพอจะวินิจฉัยได้ว่าผู้ป่วยตับแข็งใดจะมี EV ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยหรือสงสัยว่ามีตับแข็งควรได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารเพื่อสนับสนุนการวินิจฉัยตับแข็งและเฝ้าระวังภาวะ EV

ผู้ป่วยตับแข็งที่ยังไม่มี EV จะมีโอกาสเกิด EV ด้วยอัตราร้อยละ 5-15 ต่อปี (ประมาณร้อยละ 7 ต่อปี) ปัจจัยที่สำคัญที่จะทำให้เกิด EV คือ การมี hepatic venus pressure gradient (HVPG) มากกว่า 10-12 มม. ปรอท

ผู้ป่วยที่พบ EV ตั้งแต่แรก มีโอกาสที่ small to medium EV จะเพิ่มขนาดเป็น large EV ร้อยละ 4-10 ต่อปี

อัตราการเกิดเหล่านี้เป็นตัวเลขคร่าว ๆ ในการประเมินผู้ป่วย แต่ยังขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่น ๆ อีกมาก เช่น สาเหตุของตับแข็ง ปัจจัยภายนอก การดื่มหรือหยุดดื่มแอลกอฮอล์ ดังนั้นในผู้ป่วยที่ตรวจครั้งแรกไม่พบ EV แนะนำให้ส่องกล้องซ้ำเป็นระยะๆ ทุกๆ 2 ปี ผู้ป่วยที่ตรวจพบ small EV ในการส่องกล้องครั้งแรกหรือผู้ป่วยที่มี decompensated cirrhosis ควรส่องกล้องทุกปี EV ไม่จำเป็นต้องโตขึ้นเสมอไป small EV เมื่อติดตามต่อไปอาจเล็กลงหรือหายไปได้โดยเฉพาะในผู้ป่วยตับแข็งจากสุราที่หยุดดื่มสุรา

ผู้ป่วย EV ประมาณร้อยละ 24-30 จะเกิดเลือดออกใน 2 ปีแรก โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง 3 ข้อเด่นๆ คือ 1) EV ขนาดใหญ่ 2) ผู้ป่วยที่มี Child-Pugh score สูงๆ 3) ผู้ป่วยที่มี endoscopic red wale marking ซึ่งเป็น longitudinal dilated venules บน EV คล้ายรอยลงแส้ นอกจากนั้นผู้ป่วยตับแข็งจากสุราจะมีความเสี่ยงมากกว่าโดยเฉพาะหากยังดื่มสุราอยู่

EV bleeding จะหยุดได้เองประมาณร้อยละ 32-93 โดยเฉลี่ยร้อยละ 52 โดยมีอัตราตายร้อยละ 30 ซึ่งในจำนวนนี้มากกว่า 1 ใน 3 เกิดจากเลือดออกที่ไม่หยุด ผู้ป่วยที่เลือดหยุดแล้วจะมีโอกาสเกิดเลือดออกซ้ำใน 6 สัปดาห์แรกร้อยละ 30-40 โดยเฉพาะในช่วง 5 วันแรกจะเกิดเลือดออกซ้ำได้สูงสุด สิ่งที่บ่งชี้ว่ามีโอกาสเกิดเลือดออกซ้ำสูง คือ ซีรั่มแอลบูมินต่ำ, BUN สูง, HVPG > 16 มม. ปรอท, มีการติดเชื้อ และตอนส่องกล้องพบ active bleeding หรือมี gastric varices (GV)

ผู้ป่วยที่รอดชีวิตในระยะแรกมีโอกาสเกิดเลือดออกซ้ำร้อยละ 32-84 โดยเฉลี่ยร้อยละ 59 โดยมีอัตราตายในระยะยาวเฉลี่ยร้อยละ 46 ความเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออกซ้ำ และเสียชีวิตจะมากขึ้นใน CTP class B-C ผู้ป่วยที่มี EV ขนาดใหญ่ ยังดื่มสุรา หรือเกิดมะเร็งตับแทรกซ้อน ดังนั้นจึงต้องมีมาตรการป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำในระยะยาว (secondary prophylaxis)

การรักษา

ประกอบด้วยการรักษาหลัก 5 อย่างคือ

1. การแก้ไขปัจจัยที่ทำให้เกิดอันตรายต่อตับ เป็นการรักษาที่ได้ผลดีที่สุดและมีการศึกษายืนยันประโยชน์ของการรักษามากที่สุด เช่น การหยุดดื่มสุราในผู้ป่วยโรคตับจากสุรา ในผู้ป่วย Wilson's disease การลดทองแดงในตับด้วย D-penicillamine จะทำให้การทำงานของตับดีขึ้นอย่างมาก ในผู้ป่วย hemochromatosis การทำ phlebotomy เพื่อลดเหล็กก็จะทำให้การทำงานของตับดีขึ้น ผู้ป่วยท่อน้ำดีอุดตันหากได้รับการแก้ไขก็จะทำให้ตับมีการทำงานดีขึ้น ข้อมูลที่มีมากที่สุด คือ การรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีด้วย interferon ร่วมกับ ribavirin และการรักษาไวรัสตับอักเสบบีด้วย nucleoside analogue พบว่าจะทำให้มีการลดลงของพังผืดอย่างชัดเจน

2. การเสริมภาวะโภชนาการ ผู้ป่วยตับแข็งมักมีปัญหาขาดสารอาหารทั้งโปนตีน แคลอรี และวิตามินอย่างมาก

3. การป้องกันโรคแทรกซ้อน เช่น ภาวะติดเชื้อรุนแรงจากเชื้อหลายๆ ตัว เช่น *Vibrio* spp., *Aeromonas* spp. นอกจากนั้นควรต้องตรวจดูว่ามีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบเอหรือบีหรือไม่

4. การตรวจคัดกรองหามะเร็งตับ ผู้ป่วยตับแข็งทุกรายควรได้รับการตรวจอัลตราซาวนด์อย่างน้อยทุก 6-12 เดือน

5. การรักษาภาวะแทรกซ้อนจาก portal hypertension ได้แก่

Varices และ Variceal Hemorrhage

การรักษาที่สำคัญที่สุดคือ การลด portal pressure ซึ่งเป็นสาเหตุ ได้แก่ การใช้ nonselective beta-blocker

ที่ยับยั้งทั้ง β1 (cardiac output) และ β2 (splanchnic vasoconstriction) ดังนั้นการใช้ propranolol หรือ nadolol (**ตารางที่ 36.3**) จึงได้ผลดีกว่ายาอื่นๆ ที่เริ่มมีข้อมูลมากขึ้น เช่น ยาเพิ่ม nitric oxide ในตับ (nitrate, simvastatin), ยายับยั้ง adrenergic (prazosin, clonidine), ยายับยั้ง angiotensin (losartan, captopril, ฯ) นอกจากนี้การใช้ beta-blocker ร่วมกับ nitrate ก็อาจลด portal pressure ได้ยิ่งขึ้น

นอกจากการใช้ยาแล้ว การรักษาด้วยการทำ endoscopic variceal ligation (EVL) แม้ไม่ลด portal pressure แต่ก็ลดการเกิดเลือดออกได้

Primary Prophylaxis

1. ไม่มี EV ส่องกล้องซ้ำอีก 3 ปี
2. Small EV แต่ไม่เคยมีเลือดออก
   - CTP B/C หรือมี endoscopic high risk (red wale sign): ให้ β-blocker
   - ไม่มีปัจจัยเสี่ยงข้างบน: ส่องกล้องทุกปีหรือเมื่อมี liver decompensation
3. Medium to large EV
   - β-blocker prophylaxis ตลอดชีวิต หรือ
   - EVL ในผู้ป่วยที่ compliance ไม่ดี หรือไม่สามารถใช้ β-blocker

การรักษา Acute Variceal Hemorrhage

1. แก้ไข hemodynamic และภาวะ coagulopathy อย่างเหมาะสม แต่ระวังอย่าให้เลือดมากเกินไปซึ่งอาจเพิ่ม variceal pressure (ควรให้ระดับฮีโมโกลบินประมาณ 8 กรัม/ดล.)
2. ให้ยา somatostatin, octreotide หรือ terlipressin ทางหลอดเลือดดำ
3. ส่องกล้องทำ EVL ภายใน 12 ชม. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถห้ามเลือดได้อาจพิจารณาทำ TIPS หรือ balloon tamponade ผู้ป่วย GV อาจต้องใช้ฉีดด้วย cyanoacrylate หรือทำ TIPS
4. ป้องกัน hepatic encephalopathy
5. ป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียและ spontaneous bacterial peritonitis (แม้ในผู้ป่วย CTP A) ด้วย ceftriaxone 1 กรัม/วัน หรือ norflaxacin 400 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง อย่างน้อย 7 วัน

Secondary Prophylaxis

ผู้ป่วยทุกคนหลังเลือดหยุดควรได้รับการป้องกันด้วย β-blocker หรือ EVL หรือทั้งสองอย่างร่วมกัน โดยปรับยาให้ได้ระดับสูงสุดเท่าที่ผู้ป่วยทนได้ หากใช้ EVL ควรทำจนสามารถกำจัด EV ได้หมด หลังจากนั้นติดตามทุก 3 เดือน

Ascites

เป็นผลจากหลายปัจจัยจากทั้ง hypoalbuminemia, portal hypertention, increased lymphatic leakage, secondary hyperaldosteronism การปฏิบัติดูแลผู้ป่วยตับแข็งที่มี ascites คือ

1. ควรเจาะท้องทุกรายที่มี new-onset ascites, uncontrolled ascites โดยการเจาะไม่จำเป็นต้องแก้ coagulopathy ยกเว้นมีหลักฐานของเลือดออกรุนแรงหรือ DIC
2. ตรวจ ascitic cell count, serum ascetic albumin gradient (SAAG) และการเพาะเชื้อ
3. การรักษา
   - งดสุราหรือโรคที่ทำให้ตับเสื่อมมากขึ้น
   - จำกัดโซเดียมน้อยกว่า 2 กรัมต่อวัน การตรวจ urine sodium อาจช่วยในการติดตาม ผู้ป่วยที่ไม่มี tense ascites หรือ hyponatremia ไม่จำเป็นต้องจำกัดน้ำ
   - ใช้ยาขับปัสสาวะ ควรเริ่มด้วย spironolactone ขนาด 100-200 มก./วัน ให้วันละครั้ง โดยปกติอาจ

ตารางที่ 36.3 Primary prophylaxis ของ variceal hemorrhage

วิธี	ขนาด	เป้าหมาย	ระยะเวลา	การติดตาม
Propranolol	เริ่ม 20 มก. BID	สูงที่สุดเท่าที่จะทนได้ หรือชีพจร 55 ครั้ง/นาที	ตลอดไป	จนได้ชีพจรตามเป้า ไม่ต้องส่องกล้องติดตาม
Nadolol	เริ่ม 40 มก. OD	สูงที่สุดเท่าที่จะทนได้ หรือชีพจร 55 ครั้ง/นาที	ตลอดไป	จนได้ชีพจรตามเป้า ไม่ต้องส่องกล้องติดตาม
Endoscopic variceal ligation	ทุก 2-4 สัปดาห์	กำจัด varices ได้หมด	จน varices หมด (มักต้องทำ 2-4 รอบ)	ส่องกล้องเฝ้าระวังที่ 1-3 เดือน หลังจากนั้นทุก 6-12 เดือนตลอดไป

ต้องรอหลายวันกว่าจะได้ผลเต็มที่ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถคุม ascites ได้ควรเพิ่ม furosemide หรือ loop diuretic อื่นๆ ควรให้วันละครั้งเพื่อให้ระดับยาถึงท่อไตมากพอ

- ไม่ควรให้น้ำหนักลดมากกว่า 0.5 กก./วัน โดยเฉพาะหากผู้ป่วยไม่บวม เพราะอาจเกิดไตวายชนิด prerenal ได้
- ผู้ป่วย refractory ascites (ได้รับยา spironolactone 400 มก./วันร่วมกับ furosemide 160 มก./วันแล้วยังไม่ดีขึ้น หรือทนยาไม่ได้) หรือมี tense ascites การทำ therapeutic paracentesis จะช่วยลดอาการได้แต่หากเจาะน้ำออกมากกว่า 4-5 ลิตรต่อครั้งควรให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำ 6-8 กรัม/ลิตรของ ascites ที่เจาะ เพื่อป้องกัน post paracentesis circulatory dysfunction อันจะทำให้ยิ่งมีการสะสมใหม่ของ ascites และอาจเกิดไตวายได้
- ในผู้ป่วยที่คุมอาการไม่ได้อาจพิจารณาทำ TIPS หรือ peritoneovenous shunt เพื่อซื้อเวลาก่อนการปลูกถ่ายตับ

Hepatorenal Syndrome (HRS)

เกณฑ์การวินิจฉัย

1. Cirrhotic ascites
2. Serum creatinine > 1.5 มก./ดล.
3. ระดับ creatinine ไม่ดีขึ้นหลังหยุดยาขับปัสสาวะและให้ volume expander
4. ไม่มีภาวะช็อก
5. ไม่มีประวัติ nephrotoxic agent
6. ไม่มีโรคไตมาก่อน

การจำแนก

HRS type 1 การเปลี่ยนแปลงเกิดเร็วเป็นวัน โดยทั่วไปมักมีปัจจัยกระตุ้น

HRS type 2 มีการเพิ่มของ creatinine ช้าๆ

การรักษา

1. แก้ไข hemodynamic, ดุลย์น้ำและอิเลคโตรไลต์และค้นหาปัจจัยกระตุ้น
2. ให้ vasopressor (terlipressin, norepinephrine, midodrin) ร่วมกับให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำ อาจได้ผลใน HRS type 1 แต่สำหรับ HRS type 2 มักได้ผลเพียงชั่วคราว
3. TIPS
4. การปลูกถ่ายตับ

Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)

พบได้บ่อยในผู้ป่วย cirrhotic ascites การวินิจฉัย SBP อาศัยการเพาะเชื้อพบใน ascitis หรือมี ascitic PMN ≥ 250 เซลล์/ลบ.มม. ในผู้ป่วยที่ไม่พบการติดเชื้อในช่องท้องอื่นๆ เมื่อวินิจฉัย SBP ควรให้การรักษาแบบ empiric ได้เลยโดยไม่ต้องรอผลเพาะเชื้อ โดยครอบคลุมเชื้อ Enterobactericeae เป็นหลัก แล้วจึงรอปรับตามผลเพาะเชื้ออีกครั้ง ระยะเวลาการให้ยาคือ 5-7 วัน

ยาปฏิชีวนะรูปรับประทานจะใช้เฉพาะผู้ป่วย uncomplicated SBP ที่ไม่มีไตวายหรือ hepatic encephalopathy เท่านั้น การให้แอลบูมินร่วมด้วยจะได้ประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine > 1 มก./ดล., BUN > 30 มก./ดล. หรือ bilirubin > 4 มก./ดล. โดยให้ albumin 1.5 กรัม/กก. ภายใน 6 ชม. และ 1 กรัม/กก. ในวันที่ 3

การแยกโรคจาก Secondary Peritonitis

1. PMN count สูงมาก
2. พบเชื้อหลายชนิด
3. มีอย่างน้อย 2 ข้อต่อไปนี้ 1) total protein > 1 กรัม/ดล. 2) LDH > upper limit of normal 3) glucose < 50 มก./ดล.

ข้อบ่งชี้ของ SBP Prophylaxis

1. มีเลือดออกในทางเดินอาหาร ควรให้ ceftriaxine หรือ norfloxacin 7 วัน
2. เพิ่งทุเลาจาก SBP โดยเฉพาะผู้ป่วยที่รอปลูกถ่ายตับ อาจให้ trimethoprim/sulfamethoxazole หรือ norfloxacin
3. ผู้ป่วยที่มีระดับ ascitic protein < 1.5 กรัม/ดล. ร่วมกับอย่างใดอย่างหนึ่งคือ 1) creatinine ≥ 1.2 มก./ดล. 2) BUN ≥ 25 มก./ดล. 3) serum sodium ≤ 130 mEq/mL 4) CTP ≥ 9 ร่วมกับ bilirubin ≥ 3 มก./ดล.

Hepatic Encephalopathy (HE)

ผู้ป่วยที่มี HE มักมีโรคตับที่รุนแรง HE มี 3 กลุ่มคือ

Type A Acute Liver Failure Associated Hepatic Encephalopathy (ALFA-HE)

Type B Classic portosystemic encephalopathy (PSE) ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับปกติ แต่ทำ portosystemic bypass

Type C HE ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังหรือตับแข็ง (พบบ่อยที่สุด)

ผู้ป่วย HE อาจมาด้วย acute, acute recurrent,

ตารางที่ 36.4 West Haven criteria

Grade 1	Trivial lack of awareness, euphoria or anxiety, shortened attention span, impaired performance of addition or subtraction
Grade 2	Lethargy or apathy, minimal disorientation for time or place, subtle personality change, inappropriate behavior
Grade 3	Somnolence to semi-stupor but responsive to verbal stimuli, confusion, gross disorientation
Grade 4	Coma (unresponsive to verbal or noxious stimuli)

chronic recurrent, chronic irreversible หรือบางรายอาจเป็น subclinical HE และ myelopathy ก็ได้ สาเหตุหลักคือ การเกิดปัญหาของ astrocyte จากการมีแอมโมเนียในสมองมาก กลไกอื่นๆคือ การพบแมงกานีสมากขึ้นใน basal ganglia และทฤษฎี GABA เป็นต้น

Grading ของ HE

แบ่งได้เป็น 4 ระยะตาม West Haven criteria (**ตารางที่ 36.4**)

การวินิจฉัย

ใน grade 1 HE จะพบว่ามีเพียง sleep pattern ที่เปลี่ยนแปลงไป flapping tremor มักพบตั้งแต่ HE grade 2 ขึ้นไป การวินิจฉัย HE อาศัยการวินิจฉัยทางคลินิกเป็นสำคัญ การตรวจระดับแอมโมเนียไม่มีความจำเป็นแม้ว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยจะมีระดับแอมโมเนียสูงเนื่องจากการตรวจยุ่งยากเพราะปกติในเลือดสามารถเปลี่ยนยูเรียเป็นแอมโมเนียได้อยู่แล้ว ดังนั้นหลังเจาะเลือดต้องแช่น้ำแข็งทันที และตรวจภายใน 30 นาที และต้องไม่มีเม็ดเลือดแดงแตกขณะเจาะเลือดเพราะจะทำให้ค่าสูงขึ้น ค่า serum ammonia ไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของ HE

ปัจจัยกระตุ้นของ HE นั้น ส่วนใหญ่ร้อยละ 30 เกิดจากมี azotemia นอกจากนั้นอาจเป็นจากการได้รับยาขับปัสสาวะ, ได้รับยา sedative, hypokalemia, เลือดออกในทางเดินอาหาร, การติดเชื้อ และอื่นๆ

การรักษา

1. แก้ไขสาเหตุที่เป็นปัจจัยกระตุ้น
2. ลดระดับแอมโมเนีย
3. รักษาประคับประคองโดยเฉพาะเรื่องโภชนาการเนื่องจากผู้ป่วยมักมีภาวะขาดสารอาหารค่อนข้างมาก

การรักษาผู้ป่วย grade 1-2 ให้ลดโปรตีนลงอยู่ในระดับ 20-30 กรัม/วัน โดยไม่ต้องจำกัดมากและต้องระวังเรื่องพลังงานโดยให้ผู้ป่วยได้รับอาหารและวิตามินให้พอเพียง ในผู้ป่วยที่มีซึมมากอาจต้องจำกัดโปรตีนมากขึ้นแต่ต้องได้พลังงานอย่างพอเพียงเช่นกัน

การใช้ยาเพื่อลดแอมโมเนีย การสวนอุจจาระเพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอ ควรได้ยาระบายร่วมด้วย ได้แก่กลุ่ม nonabsorbable disaccharide เช่น lactulose, lactitol หรือ lactose ขนาดของ lactulose ไม่มีกำหนดควรปรับ ในแต่ละผู้ป่วยเองโดยให้ถ่ายอุจจาระวันละ 2-3 ครั้ง หลังรักษา 2-3 วันให้ประเมินว่าผู้ป่วยดีขึ้นหรือไม่ โดยอาจประเมินโดย Reitan's number connection test หากไม่พบตัวส่งเสริมอื่นๆ แต่ผู้ป่วยไม่ดีขึ้นอาจพิจารณายาอื่นเสริม เช่น

- ดูว่า lactulose ทำงานได้เพียงพอหรือไม่โดยดู stool pH ควรต่ำกว่า 6
- ให้ยาเพิ่ม เช่น neomycin 2-3 กรัม/วัน แต่หากให้นานๆ อาจเกิดผลเสียต่อไต และ overgrowth ของ *Clostridium difficile* หรือ *Staphylococcus aureus* ทำให้เกิดภาวะท้องเสียได้ นอกจากนั้นอาจให้ metronidazole 200-300 มก. ต่อวัน
- Sodium benzoate หรือ zinc โดย benzoate จะจับกับแอมโมเนียเป็น hippurate ขับออกทางไตได้โดยให้ในขนาด 5-10 มก./วัน แต่มีข้อเสียคือ มีการคั่งของเกลือ
- Flumazenil ข้อมูลในปัจจุบันยังไม่ชัดเจน
- Bromocriptine อาจดีในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทาง extrapyramidal
- การให้ branched chain amino acid (BCAA) อาจช่วยผู้ป่วย โดยเฉพาะการให้ระยะยาวอาจทำให้ระดับแอลบูมินดีขึ้น
- การรักษาอื่นๆ ถ้ามี shunt อาจต้องอุด shunt, พิจารณาปลูกถ่ายตับในรายที่เหมาะสม และบางรายแนะนำให้ตัดลำไส้ใหญ่ออกเพื่อลดจำนวนแบคทีเรียในลำไส้

ปัญหาที่ควรมองหาในการรักษา HE

- มีปัจจัยกระตุ้นมากกว่า 1 อย่าง
- มี shunt อยู่ภายในตับ เช่น จากมะเร็งตับ
- มีการขาดสังกะสีร่วมด้วย

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. Dig Dis Sci 1986;31:468-75.
2. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, et al. A Portal hypertension in cirrhosis: natural history. In: Bosch J, Groszmann R, eds. Portal hypertension: Pathophysiology and treatment. Cambridge, MA: Blackwell Scientific; 1994:72-92.
3. de Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients. Clinics in Liver Disease 2001;5:645-63.
4. Garcia-Tsao G, Bosch J. N Engl J Med 2010;362:823-32.
5. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatology 2007;46:922-38
6. Bruce AR. AASLD Practice Guideline Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. Hepatology 2009; 49:2087-107.

37 Electrolyte Disorder

ชัยรัตน์ ฉายากุล

ความผิดปกติของระดับเกลือแร่ในเลือดเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยและเป็นปัจจัยหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับภาวะทุพพลภาพหรือการเสียชีวิตของผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความผิดปกติแบบเฉียบพลัน รุนแรง หรือมีความผิดปกติของระดับเกลือแร่หลายอย่างร่วมกัน ในบทความนี้ จะกล่าวถึงปัญหาที่พบบ่อยที่สุด 2 ประเภท คือ ความผิดปกติของระดับโซเดียมในเลือด (dysnatremia) และระดับโปแตสเซียมในเลือด (dyskalemia)

Dysnatremia

โซเดียมเป็นส่วนประกอบสำคัญของน้ำนอกเซลล์ (extracellular fluid, ECF) ทั้งส่วนพลาสมาและ interstitium และเป็นตัวสำคัญที่ช่วยรักษาระดับ osmolality ของน้ำนอกเซลล์ให้คงที่ (285-295 มิลลิออสโมล/กก. น้ำ) โดยมีลักษณะเป็น "effective osmole" ที่มีผลต่อการกระจายของน้ำในส่วนต่างๆ ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมจึงมีความสำคัญต่อปริมาณน้ำใน ECF และเป็นตัวกำหนด osmolality ในเลือดด้วย

ในภาวะปกติร่างกายจะรักษาระดับโซเดียมในเลือดให้อยู่ในช่วงคงที่ประมาณ 135-145 mEq/L ระบบควบคุมที่สำคัญมี 2 ประเภท คือ

1. ระบบที่ควบคุมปริมาณโซเดียมในร่างกาย ผ่าน volume receptor และการทำงานของ renin-angiotensin-aldosterone (RAS) system, ประสามซิมพาเทติก และ natriuretic hormone ร่วมกับกระบวนการ autoregulation ที่ไต

2. ระบบที่ควบคุมปริมาณของน้ำใน ECF ผ่าน thirst receptor และ osmoreceptor ที่ hypothalamus ซึ่งเกี่ยวข้องกับ antidiuretic hormone (ADH, vasopressin) และกระบวนการดูดกลับหรือขับน้ำที่ไต

การเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในเลือด ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง osmolality ของ ECF หรือปริมาณน้ำในร่างกาย ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลง cell volume โดยเฉพาะในเซลล์สมอง ทำให้เกิดอาการและอาการแสดงต่างๆ ที่เป็นอันตรายต่อชีวิตหากการเปลี่ยนแปลงเกิดอย่างฉับพลันจนร่างกายไม่สามารถปรับตัวได้ทัน

Hyponatremia

ลักษณะทางคลินิก

Hyponatremia ทำให้มีการลดลงของ osmolality นอกเซลล์ ทำให้เซลล์บวมและทำหน้าที่ผิดปกติ โดยเฉพาะเซลล์สมอง แต่ในระยะเรื้อรังร่างกายจะปรับตัวด้วยการเคลื่อนย้าย solute และ organic osmolyte ต่างๆ ออกมานอกเซลล์เพื่อลด osmotic gradient และภาวะสมองบวม ดังนั้นถ้าการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นแบบเฉียบพลันจะเกิดอาการต่างๆ ได้แก่

- **อาการ** ซึมลง ไม่รู้สึกตัว หมดสติ กระสับกระส่าย สับสน เป็นตะคริว เบื่ออาหาร คลื่นไส้อาเจียน
- **อาการแสดง** abnormal sensorium, depressed reflex, hypothermia, Cheyne-Stokes respiration, pathological reflex, seizure, coma

อาการและอาการแสดงจะมากหรือน้อยขึ้นกับปัจจัยที่สำคัญ ได้แก่

1. ระดับโซเดียมในเลือด โดยทั่วไปผู้ป่วยจะมีอาการเมื่อ < 125 mEq/L
2. อัตราการลดลง ถ้าลดลงช้าๆ จะเกิดอาการน้อยหรือไม่มีอาการ แม้ระดับโซเดียมจะต่ำถึง 110 mEq/L
3. เพศหญิง โดยเฉพาะช่วงหลังผ่าตัดในระยะแรก และในขณะที่มีประจำเดือน
4. เด็กเล็ก
5. ผู้ที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ได้แก่ หญิงสูงอายุ น้ำหนักตัวน้อย โดยอาการมักจะเกิดภายใน 14 วันหลังได้รับยา
6. โรคร่วม โดยเฉพาะภาวะหัวใจวายที่อาจมีการขาดออกซิเจนร่วมด้วย และผู้ป่วยทางจิตเวชที่ดื่มน้ำมาก (psychogenic polydipsia)

แนวทางการวินิจฉัยโรค

จำแนกผู้ป่วย hyponatremia เป็น 3 กลุ่มใหญ่ คือ

1. Hypertonic (factitious) hyponatremia เกิดจากการเพิ่มขึ้นของ solute ซึ่งไม่ซึมผ่านผนังเซลล์ เช่น mannitol, glycine หรือน้ำตาล (เมื่อไม่มี insulin) โดยระดับ

น้ำตาลที่เพิ่มขึ้นทุก 100 มก./ดล. ทำให้ระดับโซเดียมลดลง 1.6 mEq/L หรืออาจถึง 2.4 mEq/L เมื่อระดับน้ำตาลสูงกว่า 400 มก./ดล.

2. **Isotonic (pseudo) hyponatremia** เกิดจากการวัดโซเดียมด้วยวิธี flame emission spectrophotometry ถูกกระทบด้วยการเพิ่มขึ้นของ non-aqueous component ในซีรั่ม (เช่น ไขมันหรือโปรตีน) ทำให้ได้ค่าต่ำลง แต่ไม่มีผลต่อการวัดด้วยวิธี ion selective electrode เช่นในปัจจุบัน

3. **Hypotonic (true) hyponatremia** เป็นภาวะที่ระดับโซเดียมในเลือดต่ำซึ่งสัมพันธ์กับการมี osmolality ในเลือดต่ำจริง

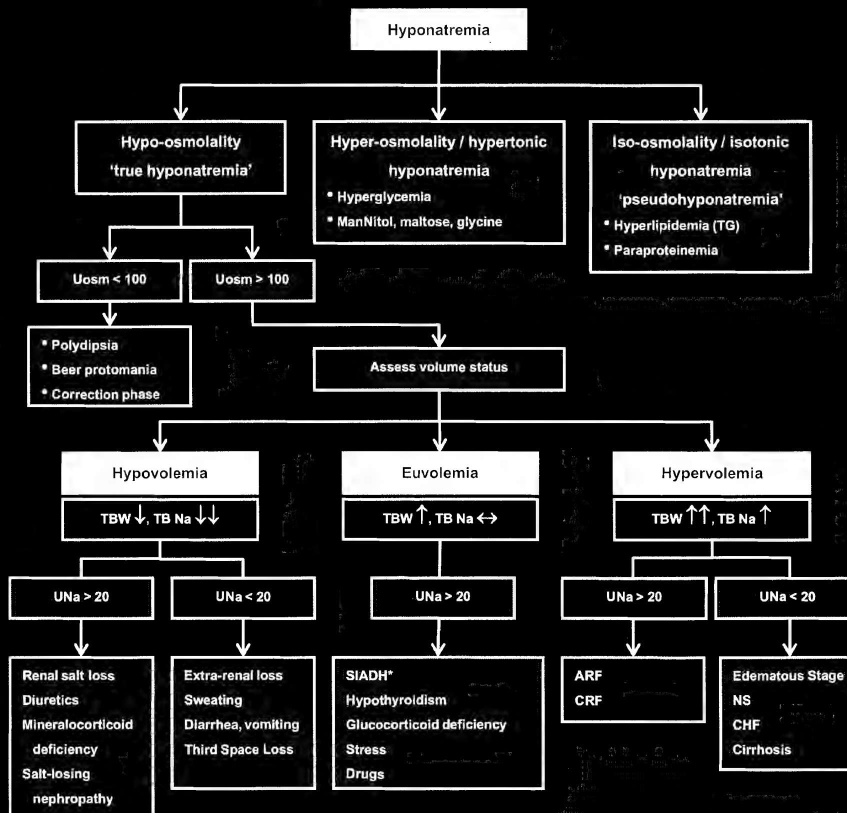
ทั้งนี้อาจใช้ลักษณะทางคลินิกประกอบกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับสารที่คาดว่าจะเพิ่มสูงในเลือด (เช่น กลูโคส ไตรกลีเซอไรด์ หรือโปรตีน) เพื่อการวินิจฉัยภาวะ factitious หรือ pseudohyponatremia ตามลำดับ และตรวจยืนยันด้วยการหาระดับ osmolality ในเลือด

สำหรับภาวะ true hyponatremia นอกจากการซักประวัติตรวจร่างกายที่เหมาะสม โดยเฉพาะการตรวจประเมิน ECF volume แล้ว อาจส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุ ได้แก่

1. **Urine specific gravity/osmolality** ใช้ประเมินการดูดกลับน้ำที่ไต และ ADH effect

- Uosm < 100 mOsm/kg บ่งถึงภาวะ euvolemic hyponatremia ที่เกิดจากภาวะ polydipsia หรือ beer (low solute) protomania
- Uosm > 100 mOsm/kg บ่งถึงภาวะที่มี ADH เพิ่มขึ้น ในภาวะ hypovolemia หรือ euvolemic hyponatremia จาก syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH)
- Uosm ที่มีค่าหลากหลาย บ่งถึงภาวะ reset osmostat

2. **Urine sodium** ใช้ประเมินสาเหตุของการสูญเสียโซเดียมในภาวะ hypovolemic และ hypervolemic hyponatremia ว่าเกิดจากสาเหตุใด



*Criteria เพิ่มเติมในการวินิจฉัย SIADH คือ การตรวจพบหน้าที่ของไต ต่อมไทรอยด์ และต่อมหมวกไตปกติ ร่วมกับมี Uosm > 100 mOsm/kg และ UNa > 40 mEq/L ขณะได้รับน้ำและเกลือตามปกติ ทั้งนี้ ผู้ป่วยมักมีระดับ BUN < 10 มก./ดล., uric acid < 4 มก./ดล. และ FE urate > 12% (ปกติ 5%)

TBW: total body water; TBNa: total body sodium; UNa: urine sodium, mEq/L; Uosm: urine osmolality, mOsm/kgH2O

ภาพที่ 37.1 แนวทางการวินิจฉัยหาสาเหตุของภาวะ hyponatremia

- UNa < 20 mEq/L ในภาวะ hypovolemia บ่งถึง extrarenal sodium loss (หรือ FE Na < 1%) ในภาวะ hypervolemia บ่งถึง 2o hyperaldosteronism
- UNa > 20 mEq/L ในภาวะ hypovolemia บ่งถึง renal sodium loss (หรือ FE Na > 1%) ในภาวะ hypervolemia บ่งถึงภาวะไตวาย

อย่างไรก็ตาม ไม่แนะนำให้ส่งตรวจ urine osmolality หรือ urine sodium ในผู้ป่วยที่มีโรคไตอยู่เดิม ผู้สูงอายุ หรือผู้ที่กำลังได้รับยาขับปัสสาวะ ซึ่งจะมีปัญหาในการแปลผลได้ แนวทางการวินิจฉัยและส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในภาวะ hyponatremia สรุปได้ใน **ภาพที่ 37.1**

การรักษา

Symptomatic hyponatremia ถือเป็นภาวะฉุกเฉิน เพราะผู้ป่วยอาจมีอาการมากจากภาวะสมองบวมจนอาจถึงแก่ชีวิตได้ แนวทางการรักษาโดยทั่วไปขึ้นกับความรุนแรงของอาการ ระยะเวลาที่เป็น สาเหตุ และความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน โดยมีเกณฑ์ดังนี้

1. ในรายที่มีอาการมาก แก้ไขให้ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้น 1-2 mEq/L/ชม. จนอาการดีขึ้น จากนั้นให้แก้ไขต่อไปช้าๆ

2. แก้ไขให้ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นไม่มากกว่า 12 mEq/L ใน 24 ชม. และหลีกเลี่ยงการแก้ไขให้ระดับโซเดียมสูงเกินกว่า 125-130 mEq/L ในระยะแรก

3. เลือกใช้น้ำเกลือนอร์มัล (154 mEq/L) ก่อน โดยเฉพาะในรายที่มี hypovolemia และพิจารณาใช้ 3% NaCl (513 mEq/L) ในรายที่มีอาการมากร่วมกับ euvolemia

4. คำนวณการเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในเลือดโดยใช้สูตร

$$\text{Change in serum [Na]} = \frac{\text{infusate [Na + K]} - \text{serum [Na]}}{\text{Total body water} + 1}$$

(คำนวณหา total body water จากสัดส่วนของน้ำหนักตัว ได้แก่ 0.6 ในเด็ก, 0.6 ในผู้ชาย, 0.5 ในผู้หญิง, 0.5 ในชายสูงอายุ, 0.45 ในหญิงสูงอายุ)

5. ติดตามดูอาการ อาการแสดงของผู้ป่วยและระดับโซเดียมในเลือดเป็นระยะ

6. ถ้าผู้ป่วยมี concurrent loss ในปริมาณมากระหว่างทำการรักษาให้คำนวณปริมาณที่สูญเสียเพื่อแก้ไขร่วมด้วย

7. การรักษาในระยะยาว ขึ้นกับสาเหตุของ hyponatremia

- แก้ไขให้ ECF volume เป็นปกติ ในผู้ป่วยที่มี hypovolemia
- จำกัดน้ำในผู้ป่วยที่มี euvolemia หรือพิจารณาให้ยา demeclocycline 300-600 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือยา tolvaptan (antagonist ต่อ renal V-2 vasopressin receptor) 15-30 มก. วันละครั้งตอนเช้า
- จำกัดน้ำและให้ loop diuretic ในผู้ป่วยที่มี hypervolemia
- ให้ฮอร์โมนทดแทน เมื่อมีข้อบ่งชี้
- ในผู้ป่วยหัวใจวาย ตับแข็ง พิจารณาให้ V2 receptor antagonist
- ในรายที่ไตทำหน้าที่ไม่ดีอาจต้องทำ dialysis ต่อไป

ภาวะแทรกซ้อนของการรักษา

ที่สำคัญ คือ demyelination syndrome จากการแก้ไขเร็วเกินไปโดยเฉพาะเมื่อระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มมากกว่า 25 mEq/L ใน 48 ชม. หรือแก้ไขมากเกินไป (overcorrection) จนระดับสูงกว่า 140 mEq/L ผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะดังกล่าว ได้แก่ ผู้ป่วยพิษสุราเรื้อรัง ขาดสารอาหาร ไฟไหม้ ตับวาย หรือมีระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีภาวะขาดออกซิเจนร่วมด้วย อาการที่ตรวจพบได้แก่ ซึมลง หมดสติ ตรวจร่างกายมักพบมีกล้ามเนื้อแขนขาอ่อนแรง รูม่านตาไม่ตอบสนองต่อแสง ปัสสาวะอุจจาระราด อุณหภูมิกายเปลี่ยนแปลง หายใจลดลงจนหยุดหายใจเอง ความดันโลหิตไม่คงที่ และผู้ป่วยมักเสียชีวิตในที่สุด

การป้องกันที่สำคัญที่สุด คือ การแก้ไข hyponatremia ในปริมาณและอัตราที่เหมาะสมดังกล่าวข้างต้น ถ้าระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มเร็วกว่าที่คาดไว้ ควรให้ hypotonic saline ช่วยลดระดับ osmolality ในเลือด ไม่ให้สูงมากเกินไป

Hypernatremia

ลักษณะทางคลินิก

ภาวะ hypernatremia มักทำให้เกิดอาการและอาการแสดงเมื่อระดับโซเดียมในเลือดสูงกว่า 158-160 mEq/L จากการเพิ่มขึ้นของ osmolality นอกเซลล์ทำให้เซลล์เหี่ยว เกิด mechanical stress ทำให้โปรตีนดีเอ็นเอ

และ macromolecules ต่างๆ ทำหน้าที่ผิดไป แต่ในระยะเรื้อรัง เซลล์จะปรับตัวให้มีการเพิ่มขึ้นของ solute และ organic osmolyte ภายใน เพื่อคงปริมาณของเซลล์ไว้โดยเฉพาะในระบบประสาท ผู้ป่วยจึงมีอาการน้อย

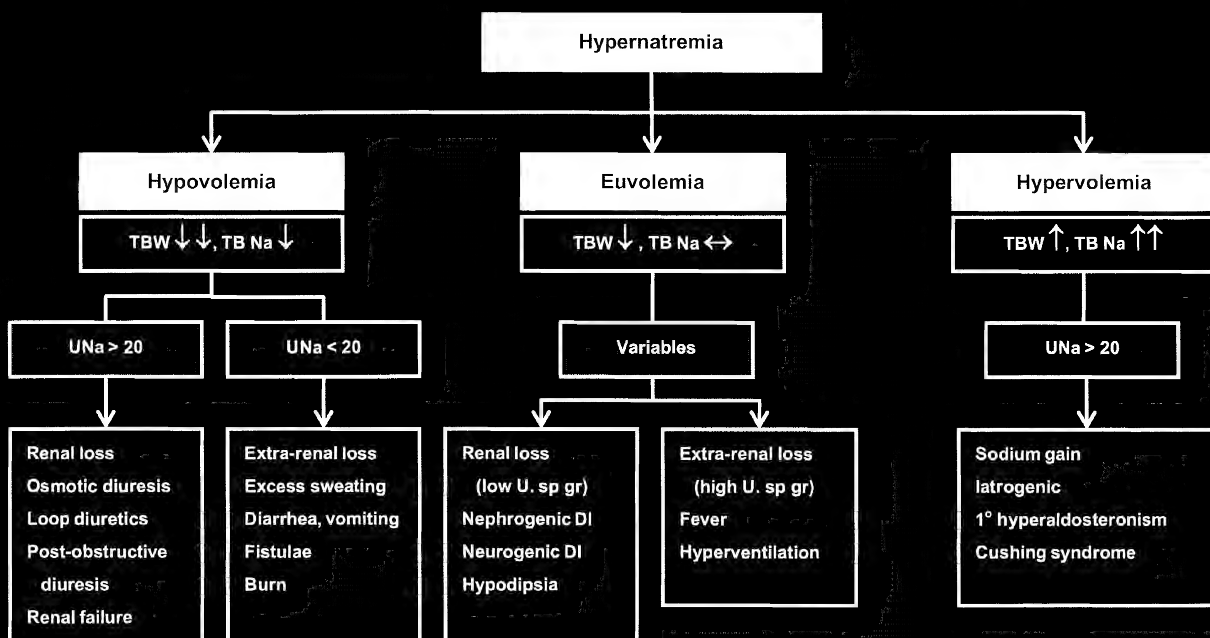
อาการจากภาวะ hypernatremia มักพบในผู้ป่วยที่ดื่มน้ำเองไม่ได้ เช่น เด็กอ่อน ผู้สูงอายุ หรือคนที่เป็นอัมพาตช่วยตัวเองไม่ได้ และมีไข้สูงร่วมด้วย นอกจากนั้น ยังพบในผู้ที่ได้รับยาบางชนิด ภาวะ osmotic diuresis หรือเป็นโรคไตบางชนิดซึ่งไม่สามารถเก็บน้ำได้ตามปรกติ (diabetes insipidus) ได้แก่

- ความรุนแรงน้อย มีอาการกระหายน้ำ อ่อนเพลีย
- ความรุนแรงปานกลาง มีอาการกระหายน้ำมากขึ้น คลื่นไส้อาเจียน กระสับกระส่าย สับสน ปัสสาวะลดลง
- ความรุนแรงมากมีอาการซึมลงจนถึงไม่รู้สึกตัว ปวดศีรษะ ชักเกร็ง โคม่า บางรายอาจมีการแตกของหลอดเลือดจาก acute brain shrinkage ทำให้มีเลือดออกในสมองและ/หรือใต้เยื่อหุ้มสมอง

แนวทางการวินิจฉัยโรค

สาเหตุของ hypernatremia ที่สำคัญ คือ การขาดน้ำ ส่วนน้อยเกิดจากการได้รับโซเดียมเพิ่มขึ้น สาเหตุเหล่านี้มักได้จากการสอบถามประวัติการเจ็บป่วย ยาที่ได้รับ และโรคเดิมของผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ที่มีปัญหาเกี่ยวกับการดื่มน้ำ และ/หรือปัญหาทางไตที่ไม่สามารถเก็บน้ำได้ตามปกติ ผู้ป่วยที่มี hypernatremia ควรส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมจากการตรวจปรกติ เพื่อหาสาเหตุ ได้แก่

1. **Urine sodium** ใช้ประเมินดุลย์โซเดียม และ volume status รวมทั้งสาเหตุในภาวะ hypovolemic hypernatremia
   - U Na < 20 mEq/L บ่งถึง extrarenal loss (เช่น ทางทางเดินอาหารหรือผิวหนัง)
   - U Na > 20 mEq/L บ่งถึง renal loss (เช่น โรคไตอยู่เดิม ได้ยาขับปัสสาวะ หรือ osmotic diuresis)
2. **Urine specific gravity/osmolality** เพื่อประเมินความสามารถในการเก็บน้ำที่ไต และแสดงถึง ADH effect โดยเฉพาะในภาวะ euvolemic hypernatremia
   - Uosm > 800 mOsm/กก. บ่งถึงภาวะ hypodipsia หรือ extrarenal water loss
   - Uosm < 300 mOsm/กก. บ่งถึงภาวะ diabetes insipidus (DI)
   - ถ้า Uosm เพิ่มขึ้น > 50% หลังได้ dDAVP บ่งถึงภาวะ central DI
   - ถ้า Uosm เพิ่มขึ้น < 10% หลังได้ dDAVP บ่งถึงภาวะ nephrogenic DI
   - ถ้า Uosm เพิ่มขึ้น 10-50% หลังได้ dDAVP เป็น indeterminate type
3. **คำนวณหาปริมาณน้ำที่ถูกขับออกในปัสสาวะ**



ภาพที่ 37.2 แนวทางการวินิจฉัยหาสาเหตุของภาวะ hypernatremia

TBW: total body water; TBNa: total body sodium; U[Na]: urine sodium, mEq/L; Uosm: urine osmolality, mOsm/kgH_2O

โดยใช้สูตร

Free water clearance (cH_2O)

= Vurine [1-(UOsm/SOsm) หรือ

Electrolyte-free water clearance (cH_2Oe)

= Vurine [1-(UNa +UK)/SNa])

แนวทางการวินิจฉัยและส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในภาวะ hypernatremia สรุปใน**ภาพที่ 37.2**

การรักษา

ผู้ป่วยที่มี severe hypernatremia จนเกิดอาการแบบเฉียบพลัน การแก้ไขอย่างรวดเร็วทำให้พยากรณ์โรคดีขึ้น โดยมักไม่เกิดปัญหาชักหรือ cerebral edema ส่วนในรายที่เป็นมานานหรือไม่ทราบระยะเวลาและอาการไม่มาก ควรทำการแก้ไขช้าๆ โดยมีเกณฑ์ดังนี้

1. Acute hypernatremia แก้ไขให้ระดับโซเดียมลดลง 1-2 mEq/L/ชม. ตามอาการ

2. Chronic hypernatremia แก้ไขให้ระดับโซเดียมลดลงไม่เกิน 0.5 mEq/L/ชม. และตั้งเป้าที่ 145 mEq/L

3. ในผู้ป่วยที่มี euvolemic hypernatremia ให้ดื่มน้ำเพิ่มขึ้นทางปากก่อนพิจารณาให้ hypotonic fluid

4. ในผู้ป่วยที่มี hypovolemic hypernatremia: ใช้น้ำเกลือนอร์มัลเพื่อแก้ ECF volume ก่อนในระยะแรก แล้วจึงให้ 0.45% NaCl หรือ 5% dextrose เพื่อแก้ภาวะขาดน้ำ

5. คำนวณการเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในเลือด โดยใช้สูตร

Change in serum [Na]

$$= \frac{\text{infusate [Na + K] - serum [Na]}}{\text{Total body water + 1}}$$

หรือ Water deficit (L)

$$= \text{Total body water} \times \left(1 - \frac{\text{current plasma [Na]}}{140}\right)$$

6. ติดตามดูอาการ อาการแสดงของผู้ป่วย และระดับโซเดียมในเลือดเป็นระยะๆ

7. การรักษาในระยะยาว ขึ้นกับสาเหตุของภาวะ hypernatremia

- ให้ปริมาณน้ำดื่มเพียงพอ ในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการขาดน้ำ รวมทั้งให้โปรตีนและปริมาณเกลือในอาหารอย่างเพียงพอ
- แก้ไขภาวะที่อาจทำให้เกิด transient nephrogenic DI เช่น hypercalcemia, hypokalemia รวมทั้งการงดใช้ยาที่มีผลต่อการขับน้ำที่ไต
- พิจารณาให้ยาขับปัสสาวะ thiazide ขนาดต่ำในผู้ป่วย nephrogenic DI
- ให้ฮอร์โมน vasopressin ทดแทนในผู้ป่วย central DI
- ให้การรักษาทางจิตเวช ในผู้ป่วยที่มีปัญหา psychogenic polydipsia

Dyskalemia

โปแตสเซียมส่วนใหญ่ (ร้อยละ 98) อยู่ในเซลล์มีเพียงร้อยละ 2 อยู่นอกเซลล์ ทำให้ความเข้มข้นในเซลล์สูงถึง 160 mEq/L (สูงกว่านอกเซลล์ประมาณ 40 เท่า) สัดส่วนระหว่างความเข้มข้นของโปแตสเซียมในและนอกเซลล์นี้ มีผลต่อความต่างศักย์บนผิวเซลล์ ระดับโปแตสเซียมในเลือดที่เพิ่มขึ้นหรือลดลง จะส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว และการทำงานของเซลล์โดยเฉพาะที่หัวใจ ลำไส้ และกล้ามเนื้อ ทำให้เกิดอาการและอาการแสดงทางคลินิก จนอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ ร่างกายจึงมีกลไกรักษาโปแตสเซียมในเลือดให้อยู่ในช่วงคงที่ระหว่าง 3.5-5.0 mEq/L โดยไตเป็นอวัยวะสำคัญในการควบคุมผ่านการปรับเปลี่ยนปริมาณที่ขับออกทางปัสสาวะ ภายใต้การควบคุมของฮอร์โมนใน RAS system เป็นสำคัญ

เนื่องจากโปแตสเซียมส่วนใหญ่อยู่ในเซลล์ ระดับในเลือดจึงไม่ได้บ่งถึงปริมาณโปแตสเซียมในร่างกายเสมอไป มีหลายภาวะที่ระดับในเลือดเปลี่ยนแปลงไม่สัมพันธ์กับปริมาณในร่างกาย อันเป็นผลจากการเคลื่อนย้าย (shift) ของโปแตสเซียม ระหว่างภายในและภายนอกเซลล์เพิ่มขึ้นหรือลดลง (**ตารางที่ 37.1**)

Hypokalemia

ลักษณะทางคลินิก

Hypokalemia คือ ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำกว่า 3.5 mEq/L ถ้าโปแตสเซียมในเลือดต่ำเพียงเล็กน้อย (mild, 3-3.5 mEq/L) ผู้ป่วยมักไม่มีอาการ แต่อาจเป็นปัญหาในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อ arrhythmia หรือกำลังได้รับยา digitalis แต่เมื่อระดับ < 2.5 mEq/L อาการต่างๆ จะชัดเจนขึ้น อาการจะมากหรือน้อยยังขึ้นกับอัตราการลดลงของระดับโปแตสเซียม และโรคหรือความผิดปกติของเกลือแร่อื่นที่พบร่วมด้วย

1. กล้ามเนื้ออ่อนแรง จะเกิดเมื่อระดับโปแตสเซียมในเลือด < 2.5 mEq/L แต่อาจเกิดได้แม้ระดับสูงกว่านี้ ลักษณะจำเพาะคือ เป็น proximal muscle weakness

ตารางที่ 37.1 ภาวะที่ระดับโปแตสเซียมในเลือดเปลี่ยนแปลงไม่สัมพันธ์กับปริมาณในร่างกาย

	ผลของการเคลื่อนย้ายโปแตสเซียม	
	Hypokalemia	**Hyperkalemia**
ฮอร์โมน	Insulin, thyroid hormone, catecholamine ผ่านทาง β2-receptor และ aldosterone	Vasopressin, catecholamine ผ่านทาง β-receptor และ acetylcholine
สภาพกรด-ด่างในร่างกาย	ภาวะเลือดเป็นด่าง	ภาวะเลือดเป็นกรด โดยเฉพาะ non-organic metabolic acidosis
ระดับ osmolarity	Osmolarity ในเลือดต่ำ	Osmolarity ในเลือดสูง (solvent drag)
โรคทางพันธุกรรม	Hypokalemic periodic paralysis	Hyperkalemic periodic paralysis

และมักเริ่มเป็นที่ขาก่อน ถ้าเป็นมากขึ้นจะลามมาที่แขนและลำตัว จากนั้นกล้ามเนื้อช่วยหายใจจะอ่อนแรง และอาจเสียชีวิตได้เมื่อกล้ามเนื้อหายใจไม่ทำงาน ตรวจ deep tendon reflexe มักลดลง อาจพบระดับเอนซัยม์ CPK สูงขึ้นจาก rhabdomyolysis

2. ทางเดินอาหาร จากกล้ามเนื้อเรียบในลำไส้ทำงานลดลง เกิดท้องอืด อิเลียส เบื่ออาหาร คลื่นไส้อาเจียน ท้องผูก ในผู้ป่วยโรคตับอาจชักนำให้เกิด hepatic encephalopathy จากการกระตุ้นการสร้างแอมโมเนียที่ไต

3. Arrhythmia hypokalemia จะทำให้มี repolarization ของกล้ามเนื้อหัวใจช้าลง ในระยะแรกจะพบ T wave ลดต่ำลง และ U wave เด่นชัดขึ้น (**ภาพที่ 37.3**) ระยะ QT ยาวขึ้น ต่อมา จะพบ P wave สูงขึ้น ช่วง PR และ QRS ยาวขึ้น อาจตรวจพบ premature beat ของ atrium หรือ ventricle ได้ และถ้าผู้ป่วยได้รับยา digitalis จะทำให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อยาดังกล่าวได้ง่ายขึ้น

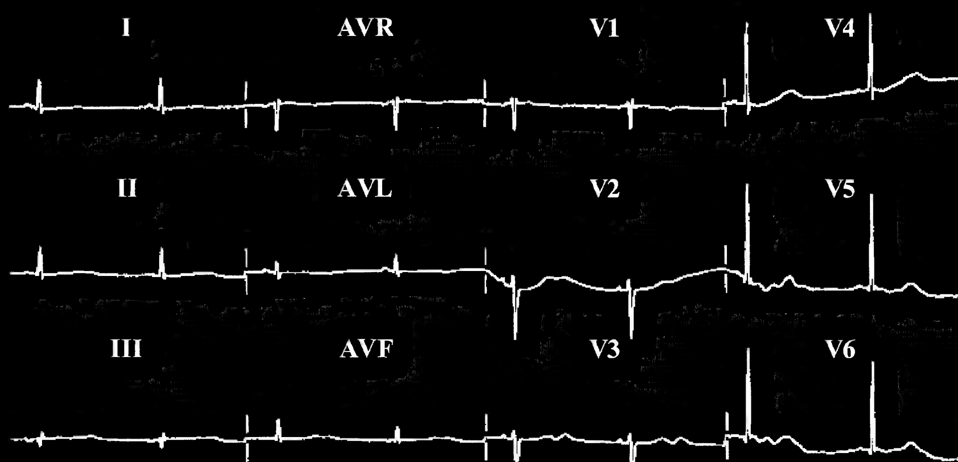
4. ระบบไหลเวียนของเลือด อาจเกิด orthostatic hypotension ได้ง่าย เพราะโปแตสเซียมที่ต่ำทำให้หลอดเลือดขยายตัว และความดันโลหิตลดต่ำลง

5. ไต ระดับโปแตสเซียมในเลือดที่ต่ำลงนานๆ จะทำให้มี polyuria เนื่องจากมีการเพิ่มขึ้นของ prostaglandin ในไต และทำให้การตอบสนองต่อฮอร์โมน ADH ลดลง ผู้ป่วยอาจมีอาการ polydipsia ร่วมด้วย

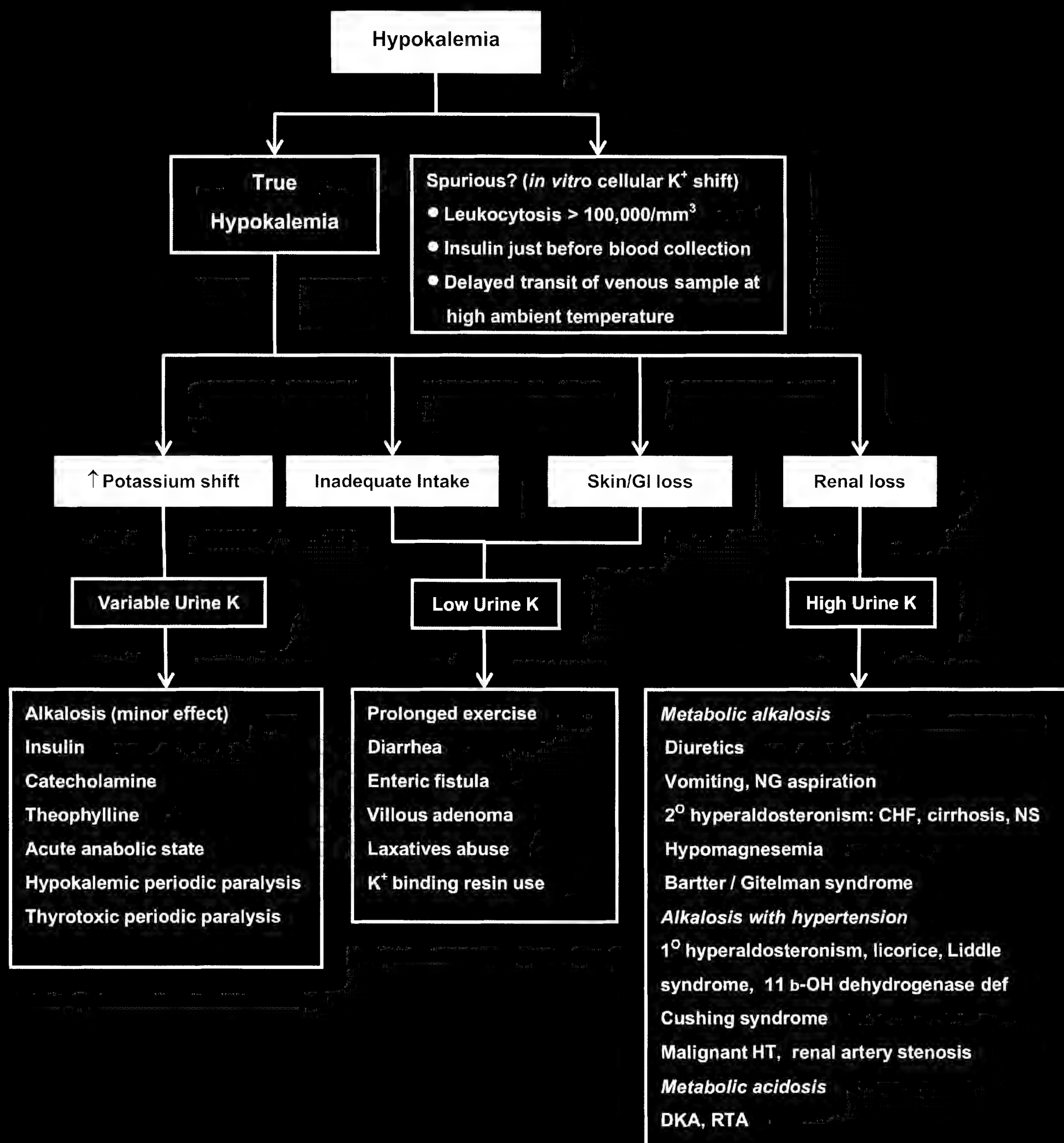
6. ต่อมไร้ท่อ อาจเกิด glucose intolerance จากระดับอินซูลินในเลือดลดลง

แนวทางการวินิจฉัยโรค

การซักประวัติที่เหมาะสมโดยเฉพาะโรคเดิมและการใช้ยาของผู้ป่วยมักช่วยวินิจฉัยสาเหตุของ hypokalemia ได้ ในรายที่มีประวัติไม่ชัดเจนอาจส่งตรวจทางห้องปฏิบัติ



ภาพที่ 37.3 U wave ที่พบในคลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ป่วยที่มี hypokalemia



ภาพที่ 37.4 แนวทางการวินิจฉัยหาสาเหตุของภาวะ hypokalemia

การเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุ (**ภาพที่ 37.4**) ได้แก่

1. Blood gas เพื่อประเมินสภาพกรด-ด่างในร่างกาย

2. Urine electrolytes ถ้าค่า < 15 mmol/l หรือ < 20 mmol ใน 24 ชม. (เมื่อ UNa > 100 mmol) บ่งว่าผู้ป่วยมีการสูญเสียโปแตสเซียมไปทางอื่นนอกไต หรืออาจคำนวณหาค่า transtubular potassium gradient (TTKG) จากสูตร TTKG = (urine K/serum K)/(urine osm/serum osm) ได้ค่าต่ำกว่า 2

3. ส่งตรวจหาระดับ renin, aldosterone หรือ cortisol เมื่อมีข้อบ่งชี้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงร่วมกับ hypokalemic metabolic alkalosis และไม่ได้ยาขับปัสสาวะ

แนวทางการวินิจฉัยและส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในภาวะ hypokalemia สรุปใน**ภาพที่ 37.4**

การรักษา

การให้โปแตสเซียมทดแทนในภาวะ hypokalemia มีเกณฑ์ดังนี้

1. พิจารณาประโยชน์และความเสี่ยงในการให้ โดยดูจาก

- ระดับโปแตสเซียมในเลือด และแนวโน้มในการลดลง
- อาการ/อาการแสดง โดยเฉพาะใน life threatening condition เช่น severe muscle weakness, arrhyth-

mia, acute MI หรือ digitalis intoxication

- ระดับการทำงานของไตและปริมาณปัสสาวะที่ออก
- ภาวะที่อาจมีผลให้โปแตสเซียมเข้าเซลล์ได้ไม่ดี เช่น ภาวะไตเสื่อม, เบาหวาน, hypothyroidism หรือได้รับยาที่ยับยั้งการ shift เข้าเซลล์

2. พิจารณาความรีบด่วน ปริมาณ และทางที่จะให้

- ร่างกายขาดโปแตสเซียมประมาณ 100 mEq ต่อระดับที่ลดลง 0.3 mEq/L (จาก 3.5 mEq/L) เช่น ระดับโปแตสเซียมในเลือด 2.6 mEq/L ควรได้รับทดแทน 300 mEq เป็นต้น พึงระลึกเสมอว่าระดับโปแตสเซียมในเลือดไม่ได้บ่งถึงปริมาณในร่างกายเสมอไป เช่น ในภาวะ alkalosis จะมีโปแตสเซียมเคลื่อนย้ายเข้าเซลล์ ทำให้ระดับในเลือดลดลง การคำนวณโปแตสเซียมทดแทนจะได้มากเกินจริง
- โดยทั่วไปไม่ควรให้โปแตสเซียม > 100 mEq/วัน และต้องแบ่งให้ 3-4 ครั้ง
- เลือกให้โดยการกินเป็นลำดับแรกเสมอ
- ถ้าผู้ป่วยมี alkalosis พิจารณาให้ในรูปของ Elixir KCl (1.34 mEq/มล.) แต่ถ้ามี acidosis ควรให้ M. Pot. Cit (0.62 mEq/มล.) หรือให้ KH_2PO_4 เมื่อมีฟอสเฟตในเลือดต่ำด้วย
- หลีกเลี่ยงการให้ KCl ชนิดเม็ด เพราะเสี่ยงต่อการเกิดแผลในทางเดินอาหาร โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะอิเลียสร่วมด้วย

3. พิจารณาให้โปแตสเซียมทางหลอดเลือดดำเฉพาะเมื่อ

- มีข้อห้ามต่อการกิน หรือต้องแก้ไขรีบด่วนใน life threatening condition
- ให้ในอัตรา 40-60 mEq ต่อ 8 ชม. ถ้าเร็วกว่านี้ต้องติดตาม EKG ด้วย
- ควรผสม KCl ในสารน้ำที่ไม่มีน้ำตาล และผสมเข้มข้นไม่เกิน 40 mEq ต่อลิตร เพื่อป้องกันหลอดเลือดดำอักเสบและ arrhythmia จากโปแตสเซียมเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ควรหลีกเลี่ยงการให้เข้าทาง central line เพราะโปแตสเซียมอาจหยดเข้ากล้ามเนื้อหัวใจโดยตรง

4. ในกรณีพิเศษ

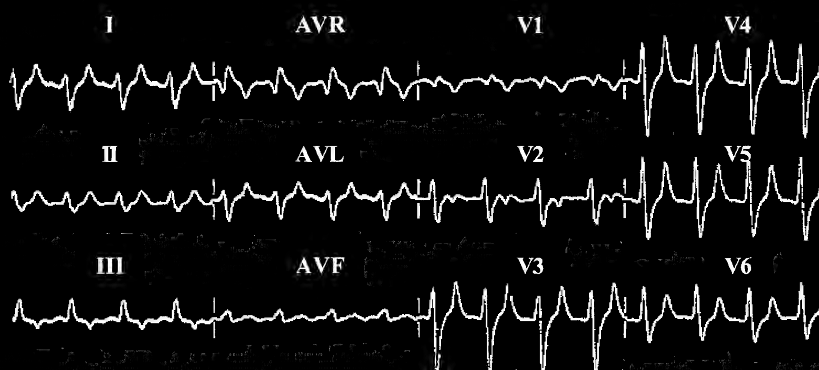
- ถ้ามี hypokalemic acidosis ให้แก้ไข hypokalemia ก่อน acidosis
- ถ้ามี hypokalemia ร่วมกับ chloride responsive metabolic alkalosis การให้สารน้ำทดแทนมากๆ ในเวลาสั้นๆ จะทำให้ระดับโปแตสเซียมในเลือดลดลงอีก
- ในผู้ป่วย hypokalemic periodic paralysis ให้แก้ไขจนอาการอ่อนแรงดีขึ้นเท่านั้น แม้ระดับโปแตสเซียมในเลือดจะยังไม่ปกติ เพราะโปแตสเซียมจะเคลื่อนย้ายออกมาจากเซลล์ในภายหลังและทำให้เกิดภาวะ hyperkalemia ได้
- ถ้ามีแมกนีเซียมหรือฟอสเฟตต่ำต้องให้การแก้ไขร่วมด้วย

Hyperkalemia

ลักษณะทางคลินิก

เมื่อพบผู้ป่วยที่มี hyperkalemia > 5 mEq/L ลำดับแรกต้องแยกจากภาวะ factitious และ pseudohyperkalemia ซึ่งเกิดจากการแตกของเซลล์โดยเฉพาะเม็ดเลือดแดงขณะเจาะเลือดหรือเมื่อทิ้งเลือดไว้นานก่อนส่งตรวจ หรือเลือดที่มีเม็ดเลือดขาวและ/หรือเกร็ดเลือดสูงผิดปกติ

ผู้ป่วย hyperkalemia มักพบจากการตรวจเลือดโดยไม่มีอาการ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มี hyperkalemia สูงมากและเฉียบพลัน จะมีอาการที่สำคัญ ได้แก่



ภาพที่ 37.5 EKG ของผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperkalemia

1. Arrhythmia การเปลี่ยนแปลง EKG เริ่มเมื่อโปแตสเซียมในเลือดสูง 6-7 mEq/L พบ T wave แคบลงและสูงขึ้น ระยะ QT สั้นลง (**ภาพที่ 37.5**) เมื่อโปแตสเซียมสูงขึ้นไปอีก PR-interval และ QRS จะกว้างขึ้น P wave กว้างขึ้นและเตี้ยลงจนหายไป ในที่สุดจะมี sine wave เกิด ventricular fibrillation อัตราการเต้นของหัวใจช้าลง ความดันโลหิตต่ำและเกิด cardiac arrest ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจจะเกิดได้บ่อยถ้าผู้ป่วยมี hyponatremia ร่วมด้วย

2. ภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง คล้ายที่พบใน hypokalemia และมักพบมีอาการชา (paresthesia) ร่วมด้วย

3. อาการทางสมอง มักพบในเด็กเล็ก มีอาการชักเกร็งและหยุดหายใจจากเลือดออกในสมอง (intraventricular hemorrhage)

แนวทางการวินิจฉัยโรค

ในภาวะฉุกเฉิน มักพบ severe hyperkalemia ในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติหรือได้รับยาที่มีผลลดการขับโปแตสเซียมที่ไต หรือได้รับโปแตสเซียมทดแทนมากหรือเร็วเกินไป นอกจากการซักประวัติที่เหมาะสมโดยเฉพาะโรคเดิมและการใช้ยาของผู้ป่วยแล้ว ควรส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการขั้นต้นเพื่อหาสาเหตุ ได้แก่

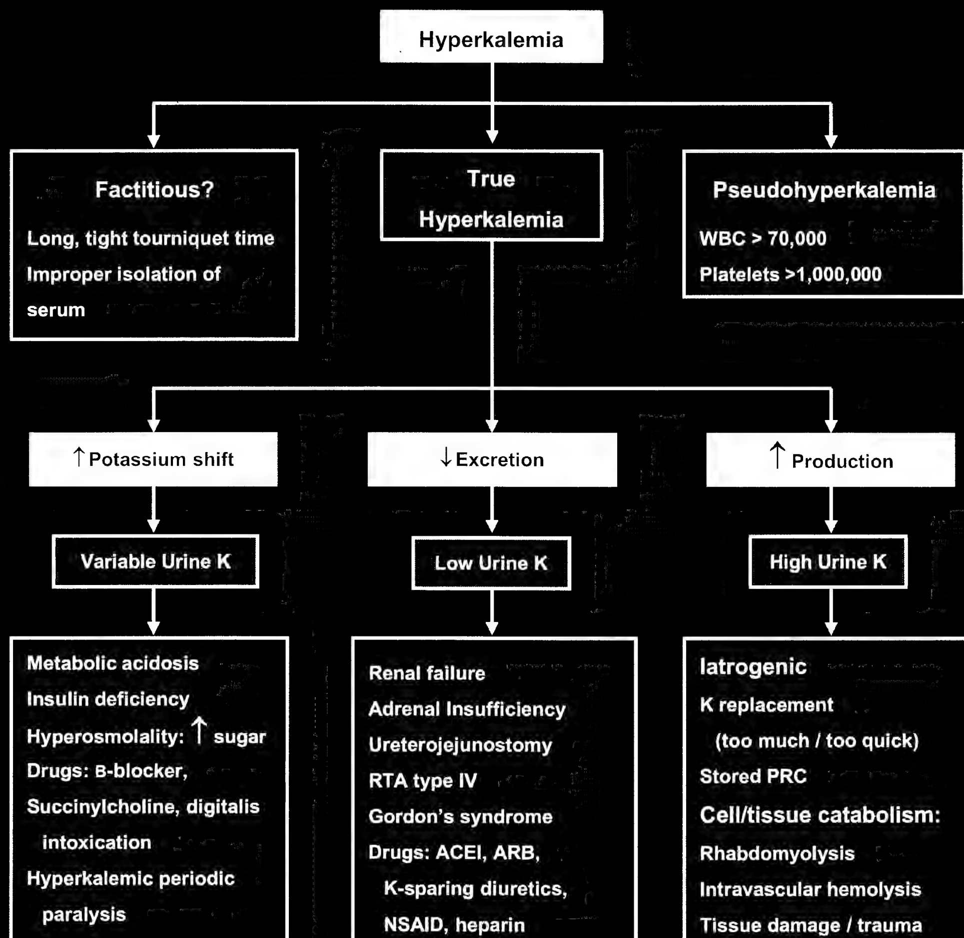
1. Serum BUN, creatinine เพื่อตรวจระดับการทำงานของไต

2. Blood gas เพื่อประเมินสภาพกรด-ด่าง

3. EKG เพื่อประเมินความรุนแรงและความรีบด่วนในการแก้ไข hyperkalemia

4. Urine electrolytes โดยอาจใช้ spot urine potassium หรือตรวจหาค่า TTKG ถ้าค่า > 5 (มัก > 7) แสดงว่า hyperkalemia เกิดจากสาเหตุนอกไต (extrarenal cause) แต่ถ้าค่า < 5 แสดงว่าไตขับโปแตสเซียมน้อยผิดปกติ ซึ่งการคำนวณหาค่า TTKG นี้ จะมีข้อจำกัดเมื่อปัสสาวะเจือจางมาก (ค่า urine osm ต่ำกว่า serum osm) และเมื่อมี UNa ต่ำมาก

แนวทางการวินิจฉัยภาวะ hyperkalemia สรุปใน**ภาพ**



ภาพที่ 37.6 แนวทางการวินิจฉัยหาสาเหตุของภาวะ hyperkalemia

ที่ 37.6

การรักษา

ผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperkalemia อาจเสียชีวิตได้อย่างรวดเร็วจาก arrhythmia แม้โดยทั่วไปจะพบก็ต่อเมื่อระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงกว่า 7 mEq/L แต่มีความแตกต่างได้ในแต่ละบุคคล ในบางรายที่ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงขึ้นเร็วอาจมีอาการได้มากกว่า ดังนั้นในรายที่มีปัจจัยเสี่ยงและสงสัยว่าจะมี hyperkalemia ควรได้รับการตรวจ EKGและให้การรักษาในทันที แม้จะยังไม่ทราบผลตรวจโปแตสเซียม (**ตารางที่ 37.2**) โดยมีเกณฑ์ดังนี้

1. ในผู้ป่วยที่มี EKG เปลี่ยนแปลง ควรให้ calcium gluconate เข้าหลอดเลือดดำเพื่อลดระดับ threshold potential และป้องกันการเกิด arrhythmia โดยทั่วไปจะให้ 10% calcium gluconate 10 มล. เข้าหลอดเลือดดำช้าๆ ภายใน 5 นาที อาจให้ซ้ำได้อีก 1-2 ครั้งทุก 5 นาที

2. ให้ยาลดระดับโปแตสเซียมในเลือดอย่างรวดเร็วโดยเพิ่มการเคลื่อนเข้าไปในเซลล์ ได้แก่

- ให้กลูโคสร่วมกับอินซูลินในอัตราส่วน 2-5 กรัม/1 ยูนิตเข้าทางหลอดเลือดดำ ถ้าผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงให้ปรับอัตราส่วนให้ลดลง
- ให้ยาในกลุ่ม (2-adrenergic agonist เช่น albuterol ซึ่งจะออกฤทธิ์เสริมต่ออินซูลินได้ด้วย
- ให้โซเดียมไบคาร์บอเนต 1-2 mEq/กก. เข้าหลอดเลือดดำ ซึ่งจะได้ผลดีในผู้ป่วยที่มี metabolic acidosis ร่วมด้วยเท่านั้น

3. ให้ยาช่วยขับโปแตสเซียมออกจากร่างกาย ได้แก่

- ในผู้ที่ไตปกติ ให้ volume expansion เพื่อเพิ่มปริมาณปัสสาวะร่วมกับยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretic เพื่อเร่งการขับโปแตสเซียมทางไต
- ให้ cation exchange resin เช่น sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) กิน 30 กรัม วันละ 2-4 ครั้งร่วมกับยาถ่าย ได้แก่ sorbitol หรือใช้การสวนเก็บ ในแต่ละกรัมของ resin จะเพิ่มโซเดียมในร่างกาย 2-3 mEq เพื่อแลกกับการขับโปแตสเซียม 0.5-1 mEq ออกทางลำไส้ จึงไม่ควรใช้ในผู้ที่มีปัญหาโซเดียมเกิน และไม่ควรใช้ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดลำไส้ใหญ่ หลีกเลี่ยงการให้ sorbitol ร่วมกับ resin ในรูปสวนเก็บเพราะทำให้เกิดลำไส้ทะลุได้

อาจใช้ calcium polystyrene sulfonate (Kalimate) ซึ่งทำให้เกิดการแลกเปลี่ยนโปแตสเซียมกับแคลเซียมแทนวันละ 15-30 กรัม (3-6 ซองต่อวัน) แบ่งวันละ 2-3 ครั้ง โดยใช้ 1 dose ผสมน้ำ 30-50 มล. (ไม่ต้องใช้ sorbitol เพราะแขวนตะกอนง่ายและรสชาติดีกว่า ไม่ควรผสมกับน้ำผลไม้เนื่องจากในน้ำผลไม้มีโปแตสเซียมสูง แต่อาจใช้สารเพิ่มความหวานชนิดอื่นแทน เช่น น้ำผึ้ง

- Dialysis เมื่อรักษาด้วยวิธีอื่นแล้วไม่ได้ผล หรือมีภาวะแทรกซ้อนอื่น เช่น โซเดียมเกินในร่างกาย หัวใจวาย หรือไตวาย การทำ hemodialysis จะสามารถกำจัดโปแตสเซียมได้มากถึง 25-30 mEq/ชม. ส่วนการทำ peritoneal dialysis จะกำจัดออกได้ช้ากว่าประมาณ 10-15 mEq/ชม.

4. รักษาสาเหตุ

- งด โปแตสเซียม เสริมทันที
- หยุดยาที่ทำให้โปแตสเซียมในเลือดสูงขึ้น
- พิจารณาให้ยาในกลุ่ม mineralocorticoid เช่น fludrocortisone เมื่อมีข้อบ่งชี้

ตารางที่ 37.2 รายละเอียดวิธีการรักษาภาวะ hyperkalemia

การรักษา	กลไก	ขนาด	Onset	ระยะเวลา
Ca gluconate	Stabilize membrane effect	10 มล. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	1-5 นาที	1/2-2 ชม.
กลูโคส / อินซูลิน	Cellular potassium uptake	กลูโคส 50 กรัม + อินซูลิน 5-10 ยูนิต ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	15-30 นาที	4-6 ชม.
Albuterol	Cellular potassium uptake	10-20 mg nebulized	30-60 นาที	2-4 ชม.
$NaHCO_3$	Cellular potassium uptake	50-100 มล. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	15-60 นาที	12-24 ชม.
Kalimate หรือ Kayexalate	Remove body potassium	15-30 กรัม รับประทาน (+ 70% sorbitol 20 มล.) ทุก 6 ชม.	30-90 นาที	4-6 ชม.
Peritoneal dialysis	Remove body potassium		2 ชม.	
Hemodialysis	Remove body potassium		15 นาที	

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Madias NE, Adrogue HJ. Hypo-hypernatraemia: disorders of water balance. In: Davidson AM, Cameron JS, Grünfeld JP, et al. (eds), Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3rd ed. Oxford New York: Oxford University Press; 2005:213-40.

2. Tannen RL, Hallows KR. Hypo-hyperkalemia. In: Davidson AM, Cameron JS, Grünfeld JP, et al. (eds), Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3rd ed. Oxford New York: Oxford University Press; 2005:242-67.

38 Acid-Base Disorder

ชัยรัตน์ ฉายากุล

Metabolic Acidosis

ภาวะ metabolic acidosis เกิดจากการสะสมกรดหรือสูญเสียด่างออกจากร่างกาย จะมี arterial blood pH ร่วมกับ plasma HCO_3 ต่ำ และมีการชดเชยทางระบบหายใจ (Kussmaul breathing) ทำให้ $PaCO_2$ ในเลือดลดลง

- Normal compensation: Expected $PaCO_2$ = [1.5 (HCO_3) + 8] ± 2
- Combined respiratory acidosis: Measured > Expected $PaCO_2$
- Combined respiratory alkalosis: Measured < Expected $PaCO_2$

โดยทั่วไปจะแยก metabolic acidosis ได้เป็น 2 ประเภท โดยอาศัย anion gap (AG) ซึ่งคำนวณได้จากสูตร

$$AG = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

(ปกติมีค่า 10 ± 2 mEq/L)

Wide AG Metabolic Acidosis

- คือ metabolic acidosis ที่มี serum AG > 12 mEq/L
- สาเหตุ ได้แก่ "KUSMALE"
  - Ketosis: DM, alcohol, starvation
  - Uremia
  - Salicylate
  - Methanol
  - Aldehyde
  - Lactate:
    - L-lactic acid: hypoxia, sepsis, toxin (biguanide, CO, cyanide), severe hepatic failure, thiamine deficiency
    - D-lactic acid
  - Ethylene glycol
- อาจคำนวณหา serum osmolal gap เพื่อช่วยวินิจฉัยแยกสาเหตุของภาวะ wide AG metabolic acidosis ที่คาดว่าจะมี low molecular weight solute ในเลือด (เช่น ethanol, methanol, ethylene glycol, isopropanol) เพิ่มขึ้น โดย

Serum osmolal gap = Measured - Calculated osmolality

(Calculated osmolality = (2 × [Na]) + ([glucose]/18) + ([BUN]/2.8))

ค่าปกติ = 10-20 mOsm/kg H_2O

Ethanol 100 มก./ดล. = 21.7 mOsm/กก. น้ำ
Methanol 50 มก./ดล. = 15.6 mOsm/กก. น้ำ (late)
Ethylene glycol 50 มก./ดล. = 16.7 mOsm/กก. น้ำ
Isopropanol 100 มก./ดล. = 8.1 mOsm/กก. น้ำ

- Δ AG : Δ HCO_3^- ratio:
  - Wide AG metabolic acidosis Δ AG : Δ HCO_3^- ratio 1 - 1.6
  - Combine with normal AG metabolic acidosis Δ AG : Δ HCO_3^- ratio < 1
  - Combine with metabolic alkalosis Δ AG : Δ HCO_3^- ratio > 2
- ข้อควรทราบในการใช้ AG
  - ความไวต่ำ: การตรวจพบมี normal AG ไม่ได้บอกว่าไม่มี unmeasured anion (เช่น lactate) เพิ่มขึ้นในเลือด นอกจากนั้น AG ยังอาจปกติในขณะที่เกิด wide AG metabolic acidosis อย่างช้าๆ
  - การตรวจพบมี negative AG บ่งถึงการมี unmeasured cation (โดยเฉพาะ Ca^{2+} หรือโกลบูลิน) เพิ่มขึ้นในเลือด
  - การตรวจพบมี very wide AG มักพบในผู้ป่วยที่มี mixed type acidosis โดยเฉพาะจากยูรีเมีย เมื่อมีระดับฟอสเฟต (และซัลเฟต) ในเลือดสูง
  - ในภาวะที่มีแอลบูมินในเลือดต่ำ จะทำให้ค่า AG ในเลือดลดลงด้วย คำนวณโดยสูตร

Corrected AG = AG + [(40 - measured albumin) /4]

Normal AG Metabolic Acidosis

- คือ metabolic acidosis ที่มี AG 10-12 mEq/L
- สาเหตุ ได้แก่

Direct HCO_3 loss:

GI: diarrhea, fistula, ileal conduit

Renal: proximal renal tubular acidosis (RTA)

Indirect HCO_3 loss

Tubulointerstitial renal disease

Distal RTA

Gain of H+ with rapid loss of anions: hyperalimentation, NH_4Cl ingestion, hippuric acid toxicity เป็นต้น

Dilutional acidosis: aggressive volume therapy

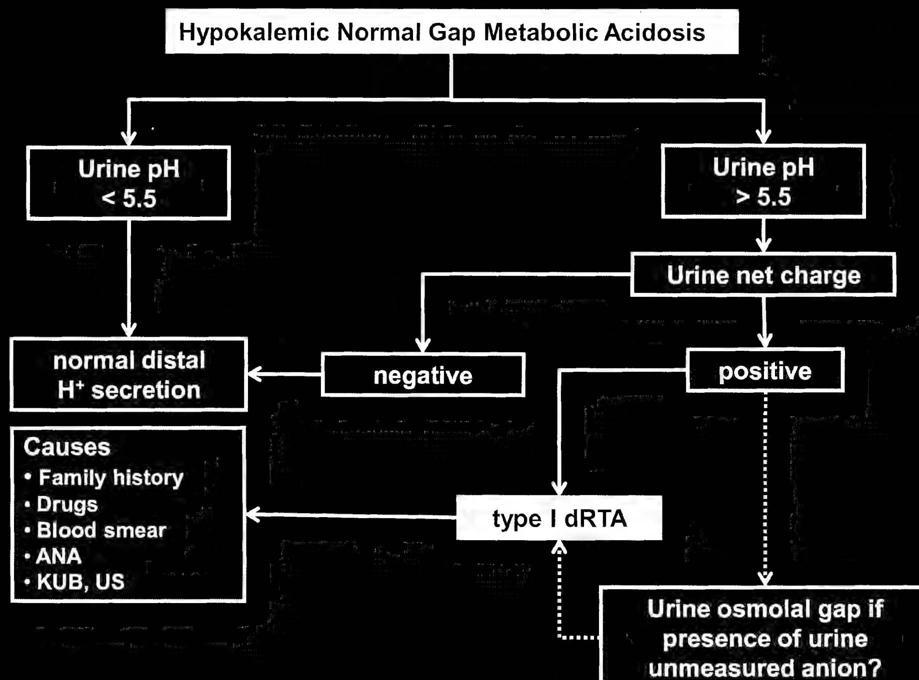
- การวินิจฉัยแยกภาวะ RTA จากสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิด normal AG metabolic acidosis ดัง**ภาพที่ 38.1**

1. Urine pH: เหมาะสมเป็น screening test
   - ปกติ UpH < 5 หรือ 5.3 (ในเด็กน้อยกว่า 5.6) ขณะมี acute metabolic acidosis
   - ถ้า UpH > 5.3 อาจบ่งถึงภาวะ RTA แต่อาจพบในภาวะ chronic metabolic acidosis ร่วมกับ hypokalemia (เช่น ผู้ป่วยท้องเสียรุนแรง) ซึ่งจะมีการสร้างแอมโมเนียที่ไตเพิ่มขึ้น ทำให้ UpH สูงขึ้น
   - ถ้า UpH > 7-8 บ่งถึงภาวะ bicarbonaturia ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยที่เป็น proximal RTA
   - ควรตรวจ UpH เมื่อไม่มีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะเท่านั้น เพราะเชื้อบางชนิดอาจสร้างยูรีเอสที่เปลี่ยนยูเรียในปัสสาวะเป็นแอมโมเนีย ทำให้ UpH สูงขึ้น

2. **Urine anion gap (UAG) หรือ urine osmolal gap (UOG)**: ใช้เพื่อยืนยันการวินิจฉัยภาวะ RTA เมื่อตรวจหา urine ammonium (NH_4^+) โดยตรงไม่ได้ โดยคำนวณจากสูตร

Urine AG = unmeasured urine anion - unmeasured urine cation
= urine (Na^+ + K^+) - urine (Cl^-)

- ในคนปกติจะมีการขับ NH_4^+ เพิ่มขึ้น เมื่อมี metabolic acidosis ทำให้ค่า UAG เป็นลบ
- ในผู้ป่วย distal RTA ไตไม่สามารถขับกรดได้ มี NH_4^+ ในปัสสาวะต่ำ ค่า UAG เป็นบวก
- ข้อควรทราบในการใช้ UAG ได้แก่
  - ความไวต่ำ
  - ในภาวะ volume depletion จะมี distal sodium delivery ลดลง ทำให้การขับกรดที่ท่อไตส่วนปลาย (ซึ่งมีลักษณะ sodium dependent) ไม่สมบูรณ์
  - ถ้ามี unmeasured anion ในปัสสาวะ (เช่น ketonuria ในภาวะ ketoacidosis, hippurate, β-lactam) จะทำให้ UAG เป็นบวกได้ทั้งที่ไม่ได้เป็น RTA ซึ่ง



ภาพที่ 38.1 แนวทางการวินิจฉัยและสาเหตุของ distal RTA

สามารถยืนยันการวินิจฉัยภาวะดังกล่าวได้โดยการตรวจหา UOG จากสูตร

Urine osmolal gap = Uosm (measured) - Uosm (calculated)

โดย calculated Uosm = 2 × (U Na+U K) + (U urea/2.8) + (U glucose/18)

ถ้า anion ในปัสสาวะนั้นเป็น monovalent urine $[NH4^+]$ จะใกล้เคียงกับ UOG/2

Lactic Acidosis

- ภาวะ lactic acidosis เกิดเมื่อ plasma lactate > 4 mEq/L
- Lactic acid มี 2 optical isomer ได้แก่

1. L- lactate สังเคราะห์ได้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ภาวะที่มีการคั่งของ L-lactate มี 2 ประเภทใหญ่ ได้แก่

- Type A lactic acidosis พบในภาวะ tissue hypoxia
- Type B lactic acidosis พบในภาวะอื่นๆ ได้แก่ โรคทาง systemic (เช่น เบาหวาน โรคตับ มะเร็งบางชนิด pheochromocytoma ภาวะขาดวิตามินบี 1), โรค congenital enzymatic defect (เช่น glycogen storage type 1, pyruvate carboxylase deficiency, pyruvate dehydrogenase deficiency) หรือเกิดจากยา/ toxin (เช่น ethanol, methanol, ethylene glycol, salicylate, biguanide, cyanide, zidovudine, stavudine) เป็นต้น

2. D-lactate ภาวะที่มีการคั่งของ D-lactate พบในผู้ป่วยที่ผ่าตัดทำ jejunoileal bypass หรือ short bowel syndrome ทำให้อาหารโดยเฉพาะกลุ่มคาร์โบไฮเดรตถูกแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่เมตาบอไลซ์ได้ D-lactate ซึ่งไม่สามารถเปลี่ยนเป็น pyruvate ได้ และถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ทำให้ผู้ป่วยมีอาการของเลือดเป็นกรดเป็นครั้งคราว เกิดอาการสับสน เดินเซ พูดช้า ความจำไม่ดี เป็นต้น มักได้ประวัติมีอาการหลังรับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตสูง D-lactate ไม่สามารถวัดได้ในเลือดด้วยวิธีเดียวกับการวัด L-lactate แต่จะใช้การวัดปริมาณการเกิด nicotine adenine dinucleotide (NADH) แทน นอกจากนั้น D-lactate จะถูกขับออกอย่างรวดเร็วทางปัสสาวะ ค่า AG จึงปกติหรือเพิ่มขึ้นไม่มาก

- การรักษาภาวะ lactic acidosis ที่สำคัญที่สุดคือการแก้ไขสาเหตุ ส่วนการให้ด่างชดเชยนั้น ยังคงเป็นข้อถกเถียงกันอยู่และยังไม่มีข้อสรุปที่แน่นอนยกเว้นในรายที่มี metabolic acidosis อย่างรุนแรง (pH < 7.1) หรือในผู้ป่วย cardiac arrest เท่านั้น
- การคำนวณขนาดไบคาร์บอเนตที่ควรให้ในผู้ป่วย severe metabolic acidosis อาจทำได้ดังนี้

HCO_3 = 0.5 × body weight × [HCO_3 desired (~ 8-10 mEq/l) - HCO_3 measured]

โดยบริหารทางเส้นเลือดดำเป็นระยะเวลานานตั้งแต่หลายนาทีจนถึง 2-3 ชม. (ยกเว้นกรณี cardiac arrest) และต้องตรวจเลือดหลังให้ยาครบแล้ว 30 นาที ก่อนตัดสินใจให้การรักษาต่อ

- ข้อพึงระวังในการให้ไบคาร์บอเนตแก่ผู้ป่วย ได้แก่
- ภาวะ hypervolemia, hypernatremia, hypokalemia
- ภาวะ tetany จาก ionized calcium ลดลง
- มี overshoot alkalosis ได้ เนื่องจาก lactate สามารถเปลี่ยนกลับเป็น HCO_3 ได้
- เพิ่ม oxygen affinity ทำให้ oxygen delivery สู่เนื้อเยื่อต่างๆ ลดลง
- เพิ่ม $PaCO_2$ ทำให้มี systemic หรือ intracellular acidity ได้ เพราะมีการเพิ่มของบัฟเฟอร์
- เพิ่ม lactate production ได้จาก alkalinization ของสารน้ำในร่างกาย
- อาจทำให้ hemodynamic ผิดปรกติได้ เนื่องจากมีบางการศึกษาพบมีการลดลงของ cardiac index และความดันโลหิต

Diabetic Ketoacidosis

- ส่วนใหญ่พบใน DM type 1 เกิดจากภาวะน้ำตาลสูง (มักสูงเกิน 300 มก.ดล.) ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนต่างๆ ทำให้คีโตนในเลือดเพิ่มขึ้น
- คีโตนมี 3 ชนิด: acetoacetate, acetone และ beta hydroxybutyrate (β-OH butyrate) โดยทั่วไป อัตราการเกิด acetoacetic acid ต่อ β-OH butyrate เท่ากับ 1 ต่อ 2 แต่ในภาวะที่มี reduced NADH เพิ่มขึ้นจะทำให้ β-OH butyrate สังเคราะห์เพิ่มมากกว่า acetoacetate
- การตรวจหาคีโตนในเลือดหรือปัสสาวะด้วย nitroprusside test หรือ dipstick จะตรวจได้เฉพาะ acetoac-

etate และ acetone เท่านั้นไม่สามารถตรวจ β-OH butyrate ได้ ดังนั้นภาวะที่มี NADH มาก (เช่น lactic acidosis หรือแอลกอฮอล์ อาจทำให้ตรวจพบคีโตนน้อยกว่าความเป็นจริง) อาจแก้ไขโดยการหยด H_2O_2 ในปัสสาวะเพื่อเปลี่ยน β-OH butyrate เป็น acetoacetate แล้วตรวจซ้ำ หรือตรวจหาระดับ β-OH butyrate ในเลือดโดยตรง

- ผลบวกลวงของ nitroprusside test คือ ผู้ป่วยได้รับยา captopril หรือ ยาที่มี sulfhydryl group อยู่ด้วย ส่วน acetone ไม่เป็นกรด แต่ถ้ามีปริมาณมากจะทำให้ serum osmolal gap เพิ่มขึ้นได้
- การรักษาผู้ป่วย DKA ด้วยอินซูลินและให้สารน้ำชดเชยแก่ร่างกายอย่างเพียงพอ ทำให้คีโตนเปลี่ยนเป็น HCO_3 ได้ รวมทั้งคีโตนถูกขับออกทางปัสสาวะได้อย่างรวดเร็ว ทำให้ภาวะ wide AG กลายเป็น normal AG acidosis ได้ซึ่งอาจใช้ในการติดตามผลการรักษา

Alcoholic Ketoacidosis

- เกิดจากการดื่มสุราร่วมกับภาวะขาดอาหาร อาจมีอาการคลื่นไส้อาเจียน กินไม่ได้ตามหลังการดื่มสุรา ทำให้มีการสังเคราะห์คีโตนเพิ่มขึ้น โดยเมตาบอลิซึมที่สำคัญของแอลกอฮอล์ไปเป็น acetaldehyde และ acetate ด้วยเอนไซม์ alcohol dehydrogenase (ADH) ในตับ จะทำให้มี NADH และ NADH:NAD ratio เพิ่มขึ้น ทำให้ pyruvate เปลี่ยนเป็น lactate และ acetoacetate นอกจากนั้นแอลกอฮอล์จะทำให้ไมโตคอนเดรียทำงานผิดปกติ มีผลให้กรดไขมันเปลี่ยนเป็นคีโตน รวมทั้งเปลี่ยนเป็น β-OH butyrate
- อาจพบภาวะ mixed acid base disturbance ในผู้ป่วยดื่มสุราได้หลายชนิด เช่น metabolic alkalosis ในรายที่มีการอาเจียนมาก ในผู้ป่วยโรคตับวายพบ chronic respiratory alkalosis และมี normal AG acidosis เนื่องจากมีการสูญเสีย คีโตนทางปัสสาวะร่วมด้วย เป็นต้น
- การรักษาภาวะ alcoholic ketoacidosis โดยให้สารน้ำชดเชยให้เพียงพอร่วมกับการให้กลูโคสเพื่อกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน และลดระดับกลูคากอน จะทำให้ผู้ป่วยหายจาก acidosis ได้เร็วโดยไม่จำเป็นต้องให้ด่างชดเชย นอกจากนี้ต้องดูแลภาวะดุลย์อิเล็กโตรไลต์อื่นที่มักพบร่วม

Starvation Ketoacidosis

- ภาวะขาดอาหารทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ มีผลทำให้อินซูลินลดลง ร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมนกลูคากอน, cortisol, epinephrine และ growth hormone ไปกระตุ้น lipolysis ได้กรดไขมันเพิ่มขึ้น มีผลให้ตับเปลี่ยนกรดไขมันเป็นคีโตนเพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม ketoacidosis ที่เกิดขึ้นมักไม่รุนแรง และมีระดับคีโตนในเลือดไม่เกิน 10-12 mEq/L เนื่องจากคีโตนที่เพิ่มขึ้นนี้สามารถกระตุ้นให้หลั่งอินซูลินได้ในเลือด รวมทั้งมีการเพิ่มการขับกรดทางไตด้วย

Uremic Acidosis

- เมื่อไตทำงานลดลง nephron ที่ยังดีอยู่จะทำงานชดเชยโดยเพิ่มการสร้างแอมโมเนียเพื่อรักษาดุลกรดด่างของร่างกาย จนเมื่อ GFR ลดลง < 20-25 มล./นาที การผลิตแอมโมเนียจะลดลง แต่ไตยังคงชดเชยโดยเพิ่มการขับ titratable acid (TA) ทำให้เลือดเริ่มเป็นกรด แต่อาจจะยังเป็น normal AG ได้ อย่างไรก็ตามการเพิ่ม TA มีข้อจำกัดร่วมกับเมื่อการทำงานของไตลดลงอีก จะทำให้เกิดภาวะ high AG metabolic acidosis ได้ เป็นที่น่าสังเกตว่า plasma HCO_3 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักจะไม่ต่ำกว่า 10-12 mEq/l เนื่องจากร่างกายสามารถใช้ bone buffer เพื่อรักษาดุลกรดด่างได้ ดังนั้นหากพบ plasma HCO_3 ต่ำมาก ควรหาสาเหตุอื่นร่วมด้วย
- การรักษาภาวะ uremic acidosis ทำได้โดยการให้ด่างชดเชย หรือล้างไตในภาวะไตวายเรื้อรัง ควรรักษาให้ HCO_3 ขึ้นมาอยู่ในระดับ 20-22 mEq/l เพื่อป้องกันภาวะ osteopenia, protein breakdown และอาจช่วยชะลอการเสื่อมของไตได้

Methanol Toxicity

- อาจพบในสุราเถื่อน แชลแลค น้ำมันเคลือบขัดเงา เป็นต้น มี lethal dose เท่ากับ 50-100 มล. และเมตาบอไลต์ที่สำคัญ คือ formic acid
- อาการอาจเกิดหลังได้รับเมทานอลไปแล้ว 12-36 ชม. โดยจะมีอาการอ่อนแรง คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ตาพร่ามัวจนถึงตาบอด โคม่า และเสียชีวิตได้ อาจตรวจพบ retinal edema, papillitis ผลการตรวจเลือดพบมี wide AG metabolic acidosis ร่วมกับมีค่า osmolal gap สูง (มัก > 25 mOsm/กก.น้ำ)
- **การรักษา**

1. ให้ oral charcoal ถ้าตรวจพบตั้งแต่ในระยะแรก และให้ด่างชดเชย
2. ให้เอทานอลทางปากหรือทางเส้นเลือดดำเพื่อ

เป็นตัวแย่งทำปฏิกิริยากับเอนไซม์ ADH ลดการเกิดเมตาบอไลต์ที่เป็นพิษของเมทานอล ซึ่งจะได้ผลเมื่อระดับ plasma ethanol สูงถึงระดับ 100-200 มก./ดล. อาจคำนวณปริมาณเอทานอลที่ใช้รักษาโดยประมาณได้ดังนี้

- Loading dose ให้ ethanol 0.6 กรัม/กก. และ
- Maintenance dose
  - 66 มก./กก. ในผู้ป่วยที่ไม่เคยดื่มสุรา หรือ
  - 154 มก./กก. ในผู้ป่วยที่ดื่มสุราเป็นประจำ หรือ
  - 240 มก./กก. ในผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis
- การให้เอทานอลทางปากต้องเพิ่มขนาดเป็น 2 เท่า (ถ้าให้ charcoal ร่วมด้วย)

3. ยา fomepizole ซึ่งจะแย่งจับกับ ADH ได้ดีกว่าเอทานอล ควรให้และติดตามดูจนระดับเมทานอลลดลงเหลือ < 20 มก./ดล. หรือจนกว่าอาการของผู้ป่วยดีขึ้น

4. การทำ hemodialysis จะทำเมื่อ plasma methanol สูงกว่า 50 มก./ดล. หรือรับประทานเมทานอลไปมากกว่า 30 มล. หรือเมื่อภาวะ acidosis ไม่ดีขึ้น มีระดับการมองเห็นลดลง

Ethylene Glycol Toxicity

- เป็นส่วนประกอบในสาร anti-freeze, สารทำละลาย เป็นต้น เมตาบอไลต์ที่สำคัญ คือ glycolic และ oxalic acid
- อาการหลังรับประทานคือ 12 ชม. มีอาการทางระบบประสาทเด่นตั้งแต่มึนงงไปจนถึงโคม่า ต่อมามีอาการทางระบบหัวใจและระบบหายใจ หอบเหนื่อย น้ำท่วมปอด มี flank pain และไตวายเฉียบพลันจาก glycolate เป็นพิษต่อท่อไต ร่วมกับผลึก oxalate ตกตะกอนอุดตันในท่อไต
- ตรวจพบมี wide AG metabolic acidosis ร่วมกับมีค่า osmolal gap สูง และเมื่อตรวจปัสสาวะจะพบผลึก oxalate ได้ การตรวจยืนยันทำโดยวัดระดับ ethylene glycol ในเลือด
- การรักษาเหมือน methanol toxicity และการให้สารน้ำเพื่อลดการเกิดผลึก oxalate อุดตันท่อไต ร่วมกับการให้ pyridoxine และ thiamine เพื่อช่วยเปลี่ยน glyoxylate เป็น glycine และ (α-OH-β-ketoadipate แทนการเกิด oxalate

Toluene Toxicity

- พบเป็นส่วนผสมในกาว ทินเนอร์ สี เป็นต้น เมตาบอไลต์ คือ hippuric acid และ benzoic acid อย่างไรก็ดี hippurate ถูกขับออกทางไตได้อย่างรวดเร็วทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น normal AG metabolic acidosis ยกเว้นว่าได้รับสารนี้เป็นปริมาณมากจน hippurate ขับออกไม่ทันทำให้เกิด wide AG metabolic acidosis ได้ ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการแขนขาอ่อนแรงเนื่องจากมี hypokalemia อันเป็นผลจากมีการสูญเสียโปแตสเซียมไปทางปัสสาวะร่วมกับ hippurate
- ในผู้ป่วยบางรายที่สูดดมกาวอยู่เป็นเวลานาน อาจเกิดภาวะ chronic toluene toxicity ทำให้เกิด tubulointerstitial nephritis และมี renal tubular acidification dysfunction ตามมาได้ด้วย

Salicylate Poisoning

- พบเมื่อ plasma salicylate สูงกว่า 40-50 มก./ดล. lethal dose ในผู้ใหญ่ประมาณ 10-30 กรัม และในเด็กประมาณ 3 กรัม
- อาการที่สำคัญ ได้แก่ หูอื้อ มีเสียงดังในหู เวียนศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และอาจรุนแรงจนถึงมีการเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัว น้ำท่วมปอด เสียชีวิตได้
- การเปลี่ยนแปลงดุลกรดด่างในร่างกายเมื่อได้รับ salicylate มีดังนี้
- Respiratory alkalosis เป็นการเปลี่ยนแปลงในระยะเริ่มแรก จากการกระตุ้นศูนย์หายใจโดยตรง
- Metabolic acidosis ปรกติ salicylate ทำให้เกิดกรดไม่มาก ส่วนใหญ่เกิดจากการคั่งของ lactate และคีโตน เชื่อว่าอาจเกิดจาก CO_2 ที่ลดลงใน respiratory alkalosis กระตุ้นให้มีการสร้าง lactate เพิ่มขึ้น
- การรักษา

1. Alkalinization เพื่อเพิ่ม salicylate excretion โดยปกติจะให้ด่างจน urine pH ถึง 7.5 หรือ arterial blood pH 7.45-7.5

2. Hemodialysis อาจพิจารณาทำเมื่อ plasma salicylate สูงกว่า 80 มก./ดล. ผู้ป่วยโคม่าหรือมีไตวาย

3. ให้กลูโคสร่วมด้วย เนื่องจากพบว่าการมีระดับน้ำตาลในน้ำไขสันหลังต่ำอาจทำให้อาการทางระบบ

ประสาทแย่ลง

Metabolic Alkalosis

- ภาวะ metabolic alkalosis เกิดจากการเพิ่มขึ้นของปริมาณด่างหรือมีการลดลงของปริมาณกรดในร่างกาย ภาวะ metabolic alkalosis จะมี arterial blood pH ร่วมกับ plasma HCO_3 สูง และมีการชดเชยด้วยระบบหายใจ ทำให้ $PaCO_2$ ในเลือดเพิ่มขึ้น

Normal compensation: Expected $PaCO_2$ = 0.9 (HCO_3) + 9

หรือ $PaCO_2$ เพิ่มขึ้นประมาณ 0.6-0.7 มม.ปรอท ต่อการเพิ่มขึ้นของ HCO_3 1 mEq/L

Combined respiratory acidosis: Measured > Expected $PaCO_2$

Combined respiratory alkalosis: Measured < Expected $PaCO_2$

- กระบวนการที่ทำให้เกิด metabolic alkalosis มีองค์ประกอบที่สำคัญ 2 ขั้นตอน คือ

1. Generation ร่างกายสร้าง HCO_3 ขึ้นมาใหม่ หรือมีการสูญเสีย H+ ออกไป และ
2. Maintenance ไตไม่สามารถกำจัด HCO_3 ส่วนเกินออกจากร่างกายได้ทัน มักสัมพันธ์กับการลดลงของ GFR เนื่องจากภาวะขาดสารน้ำ, คลอไรด์ และโปแตสเซียมที่พบร่วมด้วย

- อาการและอาการแสดงขึ้นอยู่กับสาเหตุ ระยะเวลา ความเร็วในการเกิด และความรุนแรงของภาวะ metabolic alkalosis นอกจากนั้นยังขึ้นกับความผิดปรกติของเกลือแร่อื่นในร่างกายร่วมด้วย เช่น hypokalemia, hypocalcemia, hypomagnesemia และ hypophosphatemia

1. **อาการทางระบบประสาท** เช่น ปวดศีรษะ เพ้อ ซึมลง ไม่รู้สึกตัว ชักเกร็ง (tatany) จนชักทั้งตัว พบได้บ่อยในผู้ที่มี hypocalcemia ร่วมด้วย
2. **เกิด arrhythmia** ได้ง่ายขึ้น เนื่องจาก threshold ต่อการเกิด arrhythmia ลดลง โดยเป็นได้ทั้งชนิด refractory supraventricular และ ventricular arrhythmia โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจอยู่ก่อน หรือได้รับยา digitalis
3. **เกิด vasoconstriction** หากเป็นที่หลอดเลือดโคโรนารีจะทำให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และที่หลอดเลือดในสมองอาจทำให้เกิดอาการผิดปรกติทางระบบประสาทได้
4. **กดการหายใจ** ในกระบวนการเพื่อชดเชยให้เลือดเป็นด่างน้อยลง ทำให้เกิดปัญหาในผู้ป่วยที่มีการหายใจผิดปรกติอยู่เดิม รวมทั้งผู้ป่วยที่กำลังหย่าเครื่องช่วยหายใจ
5. **Hemoglobin O_2 dissociation curve** เคลื่อนไปทางซ้าย ทำให้ฮีโมโกลบินกับออกซิเจนแน่นขึ้นและปล่อยให้เนื้อเยื่อได้น้อยลง (Bohr effect) เกิด anaerobic tissue metabolism มี lactate และคีโตนในร่างกายเพิ่มขึ้น ทำให้ตรวจพบ AG กว้างขึ้นได้ในภาวะเฉียบพลัน

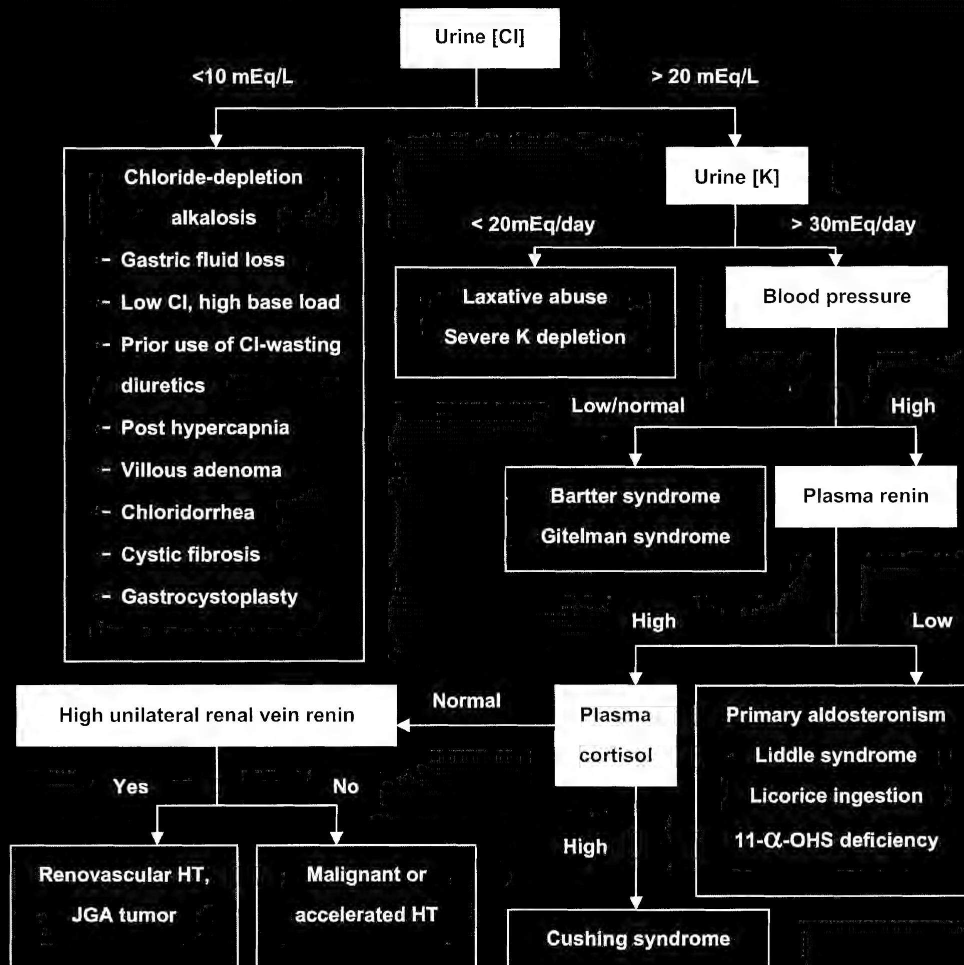
แนวทางการวินิจฉัย

1. ประวัติการได้รับด่างจำนวนมาก เข้าทางหลอดเลือดหรือการกินโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัญหาทางไตอยู่ก่อน
2. ประวัติการสูญเสียกรด เช่น อาเจียน, NG-suction, ประวัติโรค villous adenoma เป็นต้น
3. ประวัติการได้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide หรือ loop diuretic
4. ประวัติโรคทางเดินหายใจ หายใจลำบาก หรือประวัติหมดสติที่อาจเกิด post-hypercapnia
5. ประวัติบ่งถึงภาวะขาดสารน้ำในร่างกาย
6. การตรวจร่างกายพบ ความดันโลหิตสูง, abdominal bruit หรือลักษณะที่แสดงถึงผลข้างเคียงของคอร์ติโคสเตียรอยด์บ่งว่าผู้ป่วยมีภาวะ mineralocorticoid hormone เกิน หรือมีประวัติสงสัยโรคทางพันธุกรรม

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ภาพที่ 38.2)

1. Serum electrolytes: อาจพบ AG กว้างขึ้น เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ organic acid ดังกล่าวข้างต้น พบมี hypokalemia ร่วมด้วยได้บ่อย เนื่องจากภาวะ hyperaldosteronism หรือจากโรคทางพันธุกรรม นอกจากนั้นยังอาจพบ hypocalcemia, hypophosphatemia และ hypomagnesemia ร่วมด้วย ขึ้นกับสาเหตุ
2. Plasma renin, aldosterone และ cortisol รวมทั้ง urine calcium และ magnesium: จะส่งตรวจเมื่อมีข้อบ่งชี้
3. Urine electrolytes: ลักษณะทางคลินิกที่บ่งถึงปริมาณสารน้ำในร่างกาย มีความสำคัญในการช่วยวินิจฉัยถึงสาเหตุของภาวะ metabolic alkalosis ว่าเป็นชนิดที่สามารถแก้ไขได้ด้วยการให้สารน้ำทดแทน (chloride responsive) หรือชนิดที่ไม่สามารถแก้ไขได้ด้วยการให้สารน้ำทดแทน (chloride resistant)

- Urine chloride < 10 mEq/L แสดงถึงภาวะขาดสารน้ำในร่างกาย และ chloride responsive metabolic



ภาพที่ 38.2 แนวทางการสืบค้นหาสาเหตุของภาวะ metabolic alkalosis

alkalosis

- Urine chloride > 20 mEq/L แสดงถึงภาวะที่สารน้ำในร่างกายปรกติ และ chloride resistant metabolic alkalosis

- ข้อพึงระวังในการใช้ urine chloride คือ ผู้ป่วยที่มีปัญหาทางโรคไตอยู่เดิม หรือกำลังได้รับยาขับปัสสาวะกลุ่ม chloride-wasting

Chloride Responsive Metabolic Alkalosis

- Generation: กระบวนการที่ร่างกายสูญเสีย H^+ จะทำให้ HCO_3^- เพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับ H^+ ที่สูญเสียไป
- Maintenance: หากไม่มีความผิดปรกติที่ไต ร่างกายจะสามารถกำจัด HCO_3 ส่วนเกินได้ โดยเพิ่มการขับทิ้งในปัสสาวะ อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่ขาดสารน้ำ, โซเดียม, คลอไรด์ และโปแตสเซียมร่วมด้วยนั้น จะทำให้เกิดภาวะ metabolic alkalosis โดยกระตุ้นการดูดกลับ Na^+ พร้อมกับ HCO_3^- ที่ proximal tubule เพิ่มขึ้น ทำให้ร่างกายได้รับ HCO_3 เข้ามาอีก นอกจากนั้นยังกระตุ้นให้มีการหลั่ง aldosterone เพิ่มขึ้น (2° hyperaldosteronism) เพิ่มการดูดกลับของ Na^+ ใน principal cell ที่ collecting duct ร่วมกับการขับ K^+ และ H^+ ของ principal และ type A intercalated cell ตามลำดับ เกิดภาวะ paradoxical aciduria (ปัสสาวะเป็นกรดในขณะที่เลือดเป็นด่าง)
- นอกจากนั้นยังมีกลไกส่งเสริมภาวะ metabolic alkalosis อีกหลายประการ ได้แก่

1. จากการอาเจียนหรือ NG suction จะเสียกรด HCl ในกระเพาะอาหารออกไป จึงไม่มี H^+ ผ่านมาที่ดูโอดีนัม ทำให้การหลั่ง HCO_3^- จากตับอ่อนลดลง
2. ยาขับปัสสาวะแบบ loop หรือ thiazide ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับโซเดียมและคลอไรด์ที่ thick ascending limb of Henle's loop และ distal tubule ตามลำดับ ทำให้โซเดียมและคลอไรด์ผ่านไปยังท่อไตส่วนปลายเพิ่มขึ้น และส่งเสริมการขับ H^+ เมื่อมีภาวะขาดสารน้ำในร่างกาย
3. Villous adenoma ของลำไส้ใหญ่บางชนิดที่มี

การเสียคลอไรด์และโปแตสเซียม เมื่อมีการขาดคลอไรด์ ไตก็จะขับ HCO_3 ออก ผ่านทาง type B intercalated cell ลดลง

4. Congenital chloridorrhea เป็นโรคพันธุกรรมที่มีการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive เกิดจากมีความผิดปรกติที่การแลกเปลี่ยน Cl^- กับ HCO_3^- ในลำไส้เล็กส่วนอิเลียมทำให้ปริมาณ HCO_3 ในลำไส้ลดลง ความเป็นกรดเพิ่มขึ้น และจำกัดการแลกเปลี่ยนของ Na^+ กับ H^+ ผู้ป่วยจะมีอาการท้องเสียแบบ osmotic diarrhea ตั้งแต่เกิด การวินิจฉัยโดยตรวจ stool electrolyte จะพบมีการสูญเสียคลอไรด์และโปแตสเซียมปริมาณมากทางอุจจาระ

5. Post-hypercapnia เมื่อเริ่มมีภาวะ respiratory acidosis ความเป็นกรดในเลือดที่เพิ่มขึ้นจะทำให้ไตปรับตัวโดยเพิ่มการดูดกลับ HCO_3 พร้อมกับขับคลอไรด์ทิ้งไปในปัสสาวะเพื่อชดเชย ในระยะต่อมา เมื่อร่างกายฟื้นจากภาวะดังกล่าว ร่างกายจะต้องขับ HCO_3 ที่เพิ่มขึ้นออกทางปัสสาวะ โดยแลกเปลี่ยนกับคลอไรด์ในท่อไตส่วนปลาย ซึ่งถ้าร่างกายมีภาวะขาดสารน้ำ จะทำให้กลไกในการขับ HCO_3 ส่วนเกินทำงานได้ไม่เต็มที่

6. Cystic fibrosis เป็นภาวะที่พบบ่อยในต่างประเทศ ผู้ป่วยจะมีปริมาณเหงื่อและสารคัดหลั่งที่มีคลอไรด์สูง

7. การได้รับ HCO_3 จากยา หรือได้รับ citrate ซึ่งจะถูกเปลี่ยนเป็น HCO_3 จากการได้เลือดหรือส่วนประกอบของเลือดอื่นๆ

Chloride Resistant Metabolic Alkalosis

- ส่วนใหญ่มีสาเหตุจากภาวะ mineralocorticoid เกิน หรือมีสารคล้าย aldosterone เพิ่มขึ้นในร่างกาย จึงกระตุ้นและเพิ่มปริมาณของ apical sodium channel และ basolateral Na-K ATPase เพื่อเพิ่มการดูดกลับของโซเดียมที่ collecting duct ส่งผลให้มีการเพิ่ม lumen-negative potential เพิ่มการขับ H^+ และโปแตสเซียมทาง apical potassium channel เกิดภาวะ hypokalemic metabolic alkalosis นอกจากนั้น ภาวะขาดโปแตสเซียมยังกระตุ้นให้มีการเพิ่มจำนวนของ type A intercalated cell มีผลเพิ่มการดูดกลับโปแตสเซียมโดยแลกเปลี่ยนกับ H^+ ทำให้มีการสร้าง HCO_3 และส่งกลับไปในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น
- ภาวะ mineralocorticoid เกิน อาจมีสาเหตุจาก

1. **Primary aldosteronism** จาก adrenal adenoma, idiopathic hyperplasia, renin-responsive หรือ glucocorticoid-suppressible carcinoma
2. **Secondary aldosteronism** จาก adrenal corticosteroid excess, severe hypertension, hemangiopericytoma, nephroblastoma หรือ renal cell carcinoma
3. **Apparent mineralocorticoid excess** คือมีสารบางอย่างที่มีคุณสมบัติเหมือน aldosterone เช่น ภาวะ primary deoxycorticosterone excess (11α- และ 17α-hydroxylase deficiency) หรือจากยาบางชนิด เช่น licorice และ carbenoxolone

- ภาวะอื่นที่เป็นสาเหตุของ metabolic alkalosis
- ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม penicillin เป็น non-reabsorbable anion ซึ่งจะขัดขวางการดูดซึมโซเดียมใน proximal tubule ทำให้มีโซเดียมเหลือผ่านมายัง distal tubule ที่ตำแหน่งนี้โซเดียมจะถูกดูดซึมกลับโดยแลกกับการขับโปแตสเซียมที่ principal cell หากผู้ป่วยมีภาวะขาดสารน้ำร่วมด้วยก็จะเกิดภาวะ metabolic alkalosis ตามมา ด้วยกลไกดังกล่าวข้างต้น
- Laxative abuse หลังจากกินยาถ่ายเป็นประจำเป็นเวลานาน เชื่อว่าเกิดจาก hypokalemia ทำให้ลำไส้ไม่สามารถดูดซึมคลอไรด์ได้เหมือนปรกติ ทำให้การหลั่ง HCO_3 ในลำไส้ลดลง เกิดภาวะ alkalosis และการขาดสารน้ำในร่างกายทำให้ไตไม่สามารถขับ HCO_3 ส่วนเกินได้ทัน
- การให้สารอาหารจำพวกคาร์โบไฮเดรตทดแทนหลังการอดอาหารเป็นเวลานาน ในผู้ป่วยที่มี starvation ketosis นั้น ketoacid ในเลือดจะจับกับ HCO_3 เกิดเป็น wide AG metabolic acidosis ซึ่งไตจะขับกรดทิ้ง เพื่อเพิ่มระดับ HCO_3 ในเลือด เมื่อร่างกายได้รับอาหารเพิ่มขึ้น สารคีโตนจะถูกเปลี่ยนเป็น HCO_3 และเกิด metabolic alkalosis ตามมา โดย HCO_3 ที่เพิ่มขึ้นนี้เป็นผลรวมจากที่สร้างขึ้นใหม่ร่วมกับที่ไตพยายามเก็บไว้ในระยะแรกของ ketoacidosis ข้อสังเกตหนึ่งคือ ชนิดของอาหาร ที่ทำให้เกิด re-feeding alkalosis จะเป็นกลุ่มคาร์โบไฮเดรต ไม่ใช่โปรตีนหรือไขมัน เพราะกระตุ้นให้มีการหลั่งอินซูลิน และเพิ่มการดูดกลับ HCO_3 ที่ไตได้มาก
- Hypoalbuminemia หรือภาวะบวม เชื่อกันว่าการลดลงของ effective circulatory จะส่งผลให้ GFR ลดลง และมีการกระตุ้น aldosterone โดยเฉพาะเมื่อได้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วย

• ได้รับไบคาร์บอเนตมากเกินไปร่วมกับไตทำงานบกพร่อง

• Hypercalcemia of non-parathyroid origin เช่น จาก malignancy, sarcoidosis หรือ hypervitaminosis D จะทำให้เกิด hypercalcemia ส่งผลให้ไตดูดกลับ HCO_3 เพิ่มขึ้น และทำให้การทำงานของไตลดลงทำให้ความสามารถในการกำจัด HCO_3 ส่วนเกินเสียไป

• **Milk-alkali syndrome** ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับด่างมากเกินไป เช่น ไบคาร์บอเนตในรูปกิน, ได้รับ acetate จาก hyperalimentation, citrate load จากการได้รับเลือดหรือพลาสมา, จาก antacid ร่วมกับได้รับ cation exchange resin หรือกินนมร่วมกับ antacid โดยเฉพาะในรูปของ $CaCO_3$ เชื่อว่า HCO_3 reabsorption ในภาวะนี้เกิดจากการที่มีวิตามินดีมากเกินปรกติ และมี hypercalcemia ซึ่งทำให้การทำงานของไตลดลง และสูญเสียความสามารถในการกำจัด HCO_3 ส่วนเกินออกไป ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีโอกาสเกิดนิ่วในไต และไตทำงานผิดปรกติในระยะยาว

โรคทางพันธุกรรมที่พบบ่อยกับภาวะ Metabolic Alkalosis (ตารางที่ 38.1)

การรักษาภาวะ Metabolic Alkalosis

1. หยุดการได้รับด่างหรือสูญเสียกรดจากร่างกาย

• หยุดการให้ด่าง โดยการหลีกเลี่ยงการใช้ยาหรือสารละลายที่มีส่วนประกอบของไบคาร์บอเนตหรือซิเตรต

• หยุดการเสียกรดจากทางเดินอาหาร โดยการให้ยาแก้อาเจียน หลีกเลี่ยง nasogastric suction หรือให้ยาลดกรดชนิด H_2 blocker หรือ proton pump inhibitor

• หยุดการเสียกรดทางไต โดยหยุดการให้ยาขับปัสสาวะ หรือใช้ยากลุ่ม potassium sparing diuretic ที่ออกฤทธิ์ที่ท่อไตส่วนปลายแทน และหยุดยาที่มี mineralocorticoid activity

• ในรายที่เกิดจาก H^+ shift จาก hypokalemia แก้ไขโดยให้โปแตสเซียมทดแทน

2. ขัดขวางกลไกที่คงภาวะ metabolic alkalosis

• ในรายที่มีภาวะขาดสารน้ำ ให้น้ำเกลือ และ KCl ทดแทนให้พอเพียง และแก้ไขระบบการไหลเวียนที่ผิดปรกติตามสาเหตุของโรค

• ในภาวะที่มี mineralocorticoid เกิน ให้รักษาที่สาเหตุเช่นหากเป็นจาก adrenal gland tumor พิจารณาทำผ่าตัด

• ในรายที่เป็นโรคทางพันธุกรรม Bartter และ Gitelman syndrome ต้องรักษาด้วย KCl ขนาดสูง (อาจร่วมกับ $MgCl_2$ ทดแทน) และรักษาไปตลอดชีวิต การแนะนำผู้ป่วยเป็นเรื่องสำคัญ โดยควรหลีกเลี่ยงสภาพอากาศที่ร้อนจัด การออกกำลังอย่างหนักติดต่อกันเป็นเวลานานที่จะทำให้มีการเสียน้ำและเกลือแร่ บางรายต้องพกเกลือแร่หรือ salt tablet ติดตัว หรือบางรายต้องใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มที่มีฤทธิ์เก็บโปแตสเซียมร่วมด้วย

3. ในผู้ป่วยที่มีภาวะ metabolic alkalosis รุนแรง (pH ในเลือดสูงกว่า 7.6) ร่วมกับอาการทางหัวใจ หรือสมองดังกล่าวข้างต้น อาจต้องพิจารณาแก้ไขภาวะเลือดเป็นด่างอย่างรวดเร็ว โดยการให้ HCl infusion ในรูปของสารละลาย 0.1-0.2 N (เท่ากับ H^+ 100-200 mEq/L) ผ่านทาง central vein ในอัตราประมาณ 0.2 mEq/กก./ชม. ซึ่งคำนวณโดยใช้สูตร

$$HCl = 0.5 \times \text{body weight} \times [HCO_3 \text{ measured} - HCO_3 \text{ desired}]$$

ตารางที่ 38.1 โรคทางพันธุกรรมที่พบบ่อยกับภาวะ metabolic alkalosis

	Bartter syndrome	Gitelman syndrome	Liddle syndrome
Hypokalemia, metabolic alkalosis	+	+	+
Blood pressure	normal	normal	hypertension
Renin/Aldosterone	↑	↑	normal
Urine calcium	Normal, ↑	normal	Normal
Inherited pattern	AR	AR	AD
Defect	Thick ascending limb (at least 5 proteins)	Distal tubule Na, Cl cotransport	Collecting duct Epithelium Na channel

โดยทั่วไป แนะนำให้แก้ไขเพียงครึ่งเดียวหรือแก้ไขจนอาการต่างๆ ดีขึ้นเท่านั้น ในกรณีที่ไม่มี HCl solution อาจใช้ 2% NH_4Cl (เท่ากับ H^+ 374 mEq/L) หรือ 10% arginine monohydrochloride (เท่ากับ H^+ 475 mEq/L) แทน แต่สารทั้งสองเป็น hyperosmotic จึงต้องให้ทาง central vein เท่านั้น และควรต้องระวังเป็นพิเศษในผู้ป่วยโรคตับ และไตวาย สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายอย่างมากร่วมด้วย แนะนำให้ทำ hemodialysis โดยใช้น้ำยา dialysate ที่มี high-chloride, low-bicarbonate

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. DuBose TD Jr. Acid-base disorders. In: Brenner BM (ed). Brenner & Rector's The Kidney, 7th ed. Pennsylvania: WB Saunders; 2004:921.
2. Finkel KW, DuBose TD Jr. Metabolic acidosis. In: Dubose TD Jr, Leeham L, editors. A Companion to Brenner & Rectors The Kidney, 2nd ed. Pennsylvania: W.B. Saunders; 2002:55.
3. Adrogue HJ. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. J Nephrol 2006; 19 Suppl 9:S62-9.
4. Khanna A, Kurtzman NA. Metabolic alkalosis. J Nephrol 2006; 19 Suppl 9:S86-96.

39 Acute Kidney Injury

ทวี ชาญชัยรุจิรา

เกณฑ์วินิจฉัย

เกณฑ์วินิจฉัย acute kidney injury (AKI) มี 2 อย่าง คือ glomerular filtration rate (GFR) criteria และ urine output criteria เรียกเกณฑ์นี้ว่า RIFLE classification **(ตารางที่ 39.1)** ซึ่งแบ่งภาวะ AKI เป็น 5 ระยะ คือ

1) ระยะเริ่มมีความเสี่ยง (Risk)
2) ระยะมีการทำลายไต (Injury)
3) ระยะไตวาย (Failure)
4) ระยะไตสูญเสียการทำงาน (Loss)
5) ระยะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (End stage kidney disease, ESRD)

ข้อดีของเกณฑ์วินิจฉัยนี้คือ ความไวในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มี AKI ที่อยู่ในระยะเสี่ยงเป็นระยะที่ใช้มาตรการป้องกันเพื่อไม่ให้ไตดำเนินต่อไปจนเข้าสู่ระยะไตวาย ส่วนในระยะมีการทำลายไตเป็นระยะที่มีความเสียหายที่ไตแล้ว และเกณฑ์วินิจฉัยระยะไตวายมีความจำเพาะสูงที่ผู้ป่วยจะเกิดไตวายเฉียบพลัน

Acute Kidney Injury Network (AKIN) ได้มีการปรับปรุงเกณฑ์วินิจฉัย AKI เพื่อให้มีความไวมากขึ้น โดยให้คำจัดความของ AKI หมายถึง GFR ลดลงอย่างรวดเร็วภายใน 48 ชม. โดยทำให้ระดับ serum creatinine (SCr) เพิ่มขึ้น ≥ 0.3 มก./ดล. หรือเพิ่มขึ้น ≥ ร้อยละ 50 (1.5 เท่าจากระดับ SCr เดิม) หรือปริมาณปัสสาวะ < 0.5 มล./กก./ชม. เป็นเวลานาน ≥ 6 ชม. และยังคงแบ่งระดับความรุนแรงของ AKI เป็น 3 ระดับโดยเรียกเป็นระดับ 1-3 แทนคำว่า risk, injury, failure **(ตารางที่ 39.1)** โดยในระดับ 3 ให้รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับการทำ renal replacement therapy ด้วย ใน AKIN ได้ตัด loss และ ESRD ออกไปเนื่องจากเป็นผลลัพธ์ที่เกิดจาก AKI ไม่ใช่ระดับความรุนแรงของ AKI

ในปี พ.ศ. 2555 KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) ได้ปรับปรุงเกณฑ์วินิจฉัยใหม่เพื่อให้เกณฑ์วินิจฉัย AKI เป็นเกณฑ์เดียวกัน โดยรวมเกณฑ์ RIFLE, AKIN และ pediatric RIFLE เข้าด้วยกัน **(ตารางที่ 39.2)** โดยคำจำกัดความของ AKI ใหม่นี้ คือ

ตารางที่ 39.1 เกณฑ์วินิจฉัยและการแบ่งความรุนแรงของ AKI ตาม RIFLE และ AKIN

Stage	GFR criteria	Urine output criteria
RIFLE		
[illegible]	[illegible]	[illegible]
Injury (I)	SCr increased × 2 or GFR decrease > 50%	< 0.5 ml/kg/hr for ≥ 12 hours
Failure (F)	SCr increased × 3 or GFR decrease > 75% or absolute Scr ≥ 4 mg/dL with an acute rise ≥ 0.5 mg/dL	< 0.3 ml/kg/hr for ≥ 24 hours or anuria for ≥ 12 hours
Less (L)	Persistent AKI, requiring RRT for > 4 weeks	
ESRD (E)	Requiring dialysis > 3 months	
AKIN		
Stage 1	SCr increased 1.5-2 baseline or SCr increased 0.3 mg/dL (with 48 hours)	< 0.5 ml/kg/hr for ≥ 6 hours
Stage 2	SCr increased > 2-3 baseline	< 0.5 ml/kg/hr for ≥ 12 hours
Stage 3	SCr increased > 3 baseline or absolute Scr ≥ 4 mg/dL with an acute tise > 0.5 mg/dL or initiate RRT	< 0.3 ml/kg/hr for ≥ 24 hours or anuria for ≥ 12 hours

RIFLE AKI: Abrupt (1-7 days) and sustained (>24 h) reduction in kidney function
AKIN AKI: An abrupt (within 48 h) reduction in kidney function

ตารางที่ 39.2 การแบ่งระดับความรุนแรงของ AKI (KDIGO)

Stage	SCr	Urine output
1	เพิ่มขึ้น 1.5-1.9 เท่าจากค่าพื้นฐาน หรือ เพิ่มขึ้น ≥ 0.3 มก./ดล.	< 0.5 มล./กก./ชม.เป็นเวลา 6-12 ชม.
2	เพิ่มขึ้น 2-2.9 เท่าจากค่าพื้นฐาน	< 0.5 มล./กก./ชม.เป็นเวลา ≥ 12 ชม.
3	เพิ่มขึ้น ≥ 3 เท่าจากค่าพื้นฐาน หรือ ระดับ creatinine ในเลือด ≥ 4 มก./ดล. หรือได้รับการรักษาทดแทนไต หรือ eGFR < 35 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร ในผู้ป่วยอายุ < 18 ปี	< 0.3 มล./กก./ชม.เป็นเวลา ≥ 24 ชม. หรือ anuria เป็นเวลา ≥ 12 ชม.

1. มีการเพิ่มขึ้นของ SCr (0.3 มก./ดล. ภายใน 48 ชม. หรือ

2. มีการเพิ่มขึ้นของ SCr ในเลือด (1.5 เท่าจากค่าพื้นฐานภายในช่วง 7 วันก่อนหน้านี้ หรือ

3. ปริมาณปัสสาวะ < 0.5 มล./กก./ชม. เป็นเวลา 6 ชม.

สาเหตุ

แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

1. Prerenal AKI เป็นภาวะที่เลือดไปเลี้ยงไตลดลง เกิดจากภาวะ hypovolemia, ineffective circulatory blood volume (เช่น low cardiac output, systemic vasodilatation) หรือภาวะที่มี selective renal vasoconstriction (**ตารางที่ 39.3**) ภาวะนี้เมื่อได้รับการแก้ไขสาเหตุแล้ว GFR จะเพิ่มขึ้นกลับเป็นปกติอย่างรวดเร็ว เนื่องจากยังไม่มีพยาธิสภาพเกิดขึ้นในไต

2. Intrinsic AKI เป็นภาวะที่มีสาเหตุจากพยาธิสภาพของไตโดยตรง แบ่งได้เป็น 4 กลุ่มใหญ่ๆ ตามพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในเนื้อไต คือ renal vascular disorder, glomerulonephritis, interstitial nephritis และ acute tubular necrosis (ATN, **ตารางที่ 39.4**)

3. Postrenal AKI เกิดจากการอุดกั้นของทางเดิน

ตารางที่ 39.3 สาเหตุของ prerenal AKI

1. Intravascular volume depletion
• Hemorrhage: traumatic, surgical, gastrointestinal, postpartum
• Gastrointestinal loss: vomiting, nasogastric suction, diarrhea
• Renal losses: diuretic, salt-wasting renal disease, primary adrenal insufficiency
• Skin and mucous membrane loss: burn, hyperthermia,
• "Third-space" loss: pancreatitis, crush injury, hypoalbuminemia
2. Decreased cardiac output
• Myocardial dysfunction: myocardial infarction, arrhythmias, ischemic heart disease, cardiomyopathies, valvular disease, hypertensive disease
• Severe corpulmonale, pulmonary embolism, positive-pressure mechanical ventilation
3. Systemic vasodilation
• Drugs: antihypertensive, anesthetic, afterload reduction, drug overdose
• Sepsis, liver failure, anaphylaxis
4. Severe renal vasoconstriction
• Sepsis, hepatorenal syndrome, hypercalcemia, norepinephrine, ergotamine
5. Medications that acutely impair autoregulation and GFR in specific setting
• ACEI in renal artery stenosis or severe renal hypoperfusion
• Inhibition of prostaglandin synthesis by NSAID during renal hypoperfusion
• Cyclosporin, tacrolimus

ตารางที่ 39.4 สาเหตุของ intrinsic AKI

1. Diseases involving large renal vessels
• Renal arteries: thrombosis, atheroembolism, thromboembolism, dissection, vasculitis (e.g. Takayasu)
• Renal veins: thrombosis, compression
2. Diseases of glomeruli and renal microvasculature
• Inflammatory: RPGN, vasculitis, radiation
• Vasospastic: malignant HT, toxemia of pregnancy, scleroderma, hypercalcemia
• Hematologic: HUS or TTP, DIC, hyperviscosity syndrome
3. Tubular injury (acute tubular necrosis)
• Ischemic: prolonged renal hypoperfusion
• Nephrotoxic:
- Exogenous toxin: antibiotic (e.g., aminoglycoside, amphoterin B), pentamidine, foscarnet, anticancer agents (e.g., cisplatin), radiocontrast agent, heavy metal (e.g., mercury, cadmium, arsenic), herbicide
- Endogenous toxin: myoglobin, hemoglobin, myeloma light chain
- Crystal: uric acid, oxalate, acyclovir, sulphonamide
4. Acute diseases of the tubulointerstitium
• Drugs: antibiotic (e.g. beta-lactam, rifampicin), NSAID, diuretic
• Autoimmune: SLE
• Infectious viral, bacterial (e.g., leptospirosis), fungal
• Infiltration: lymphoma, leukemia, sarcoidosis

ตารางที่ 39.5 สาเหตุของ postrenal AKI

1. Ureteric/pelvic obstruction
• Intrinsic obstruction: tumor, stone, blood clot, pus, fungal ball
• Extrinsic obstruction: retroperitoneal or pelvic malignancy, retroperitoneal fibrosis, ureteric ligation
2. Bladder
• Impaired contractility: neurogenic bladder (DM, spinal cord lesion), drug with anticholinergic activity, chronic bladder outlet obstruction
• Bladder neck obstruction: tumor, stone, BPH, prostate cancer, obstructed indwelling catheter
3. Urethra obstruction
• Phimosis, congenital posterior urethra valve, stricture, tumor

ปัสสาวะทำให้การทำงานของไตเสียไป จากสาเหตุต่างๆ **(ตารางที่ 39.5)**

การประเมินผู้ป่วย

เมื่อพบผู้ป่วยที่มีระดับของ BUN และ Cr ที่สูงกว่าปกติ ให้พิจารณาเป็นขั้นตอนดังต่อไปนี้

1. แยกว่าเป็นจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ GFR ลดลงได้หรือไม่ (ตารางที่ 39.6)

2. แยกว่าเป็นแบบเฉียบพลัน (AKI) หรือเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) ประวัติที่ช่วยนึกถึง CKD คือ มีโรคไตมาก่อน เช่น ประวัติบวม ปัสสาวะบ่อยกลางคืน เหนื่อยเพลียง่าย และอาการ uremia ประวัติโรคเรื้อรังอื่นๆ ได้แก่ เบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคนิ่ว และโรคเก๊าท์ รวมทั้งประวัติครอบครัวเป็นโรคถุงน้ำในไต การตรวจร่างกายใน CKD มักพบ ซีด, ผิวแห้ง hyperpigmentation ความดันโลหิตสูงและตรวจพบลักษณะ end organ damage ร่วมด้วย ผู้ป่วยมักมีอาการไม่มากเมื่อเทียบกับระดับ BUN และ Cr ที่สูงมาก ตรวจปัสสาวะพบ broad cast, plain KUB หรืออัลตราซาวนด์พบไตเล็กกว่า 8.5 ซม. และมีการเพิ่มขึ้นของ parenchymal echogenicity ของไต อย่างไรก็ตามมีบางภาวะที่เป็น CKD แต่ไตไม่เล็กได้ เช่น diabetic

ตารางที่ 39.6 ภาวะที่มีผลต่อค่า BUN และ creatinine โดยไม่ได้เกิดจากการลดลงของ GFR

Increased BUN	Increased creatinine
Increased production of urea • Catabolic states • Increased protein intake • Infusion of amino acid • Gastrointestinal bleeding • Corticosteroid administration • Tetracycline	**Increased release from muscle** • Rhabdomyolysis **Decreased tubular secretion** • Cimetidine • Trimethoprim **Interference with creatinine assay (Jaffe's reaction)** • Ketone (acetoacetic acid) • Cephalosporin

nephropathy, polycystic kidney disease และ obstructive uropathy เป็นต้น นอกจากนี้ถ้าพบการเปลี่ยนแปลงทางเอกซเรย์ของกระดูกที่เข้าได้กับภาวะ renal osteodystrophy ช่วยบ่งชี้ถึง CKD

3. ถ้าเป็น AKI ให้แยกว่ามีภาวะ postrenal AKI หรือไม่ออกไปก่อน เนื่องจากการแก้ไขภาวะนี้โดยรีบด่วนจะช่วยในการฟื้นตัวของไต โดยซักประวัติการอุดกั้นทางเดินปัสสาวะ เช่น ปัสสาวะขัด ปัสสาวะเป็นเลือด มีลิ่มเลือดปนหรือนิ่ว ปวดหลังหรือท้องน้อย เลือดออกทางช่องคลอดหรือมะเร็งในอุ้งเชิงกรานในผู้หญิง เคยผ่าตัดหรือฉายแสงบริเวณใกล้กระเพาะปัสสาวะ ปัสสาวะลำบากต้องเบ่ง หรือมีโรคที่อาจทำให้เกิด neurogenic bladder โดยทั่วไปภาวะ postrenal AKI หากเกิดแบบเฉียบพลันที่มีการอุดตันอย่างสมบูรณ์จะมีปัสสาวะน้อยกว่า 100 มล./วัน (anuria) แต่ในกรณีที่มีการอุดกั้นทางเดินปัสสาวะไม่สมบูรณ์ (partial obstruction) ปริมาณปัสสาวะอาจไม่ลดลง หรืออาจออกมากได้ (polyuria) เนื่องจากไตสูญเสียความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้น การตรวจร่างกายโดยดูว่าคลำกระเพาะปัสสาวะได้หรือไม่ คลำขนาดไตทั้งสองข้าง ควรตรวจทางทวารเพื่อตรวจต่อมลูกหมากในผู้ป่วยชาย และตรวจภายในในผู้ป่วยหญิงที่มีประวัติหรือสงสัยโรคในอุ้งเชิงกราน นอกจากนั้นผู้ป่วยที่มีปัสสาวะออกน้อยควรได้รับการสวนปัสสาวะเพื่อแยกโรคการอุดตันที่ bladder neck การตรวจ plain KUB เพื่อมองหานิ่วในทางเดินปัสสาวะ และทำอัลตราซาวนด์เพื่อดู hydronephrosis และ hydroureter

ตารางที่ 39.7 การแปลผล urine sediment

Bland or scant finding
• Vasculitides: preglomerular vasculitis, hemolytic uremic syndrome, scleroderma
• Renaovascular diseases: arterial thrombosis, emboli
• Prerenal azotemia
• Post-renal azotemia
Granular cast
• ATN : pigmented coarsely granular casts (common)
RBC and RBC cast
• Glomerulonephritis: highly likely proliferative GN
• Small vessel vasculitis
• Interstitial nephritis: rarely seen
• ATN: rarely seen
Epithelial and WBC or WBC cast
• Eosinophiluria present: AIN
• Eosinophiluria absent: AIN still possible
• Pyelonephritis (severe, with abscess)
Crystalluria
• Uric acid: tumor lysis syndrome
• Calcium oxalate: glycol toxicity

4. พิจารณาว่าเป็น intrinsic AKI ซึ่งมีลักษณะเฉพาะของโรคนั้น ๆ หรือไม่ เช่น renal vascular disorder, glomerulonephritis, interstitial nephritis โดยอาศัยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจปัสสาวะ การตรวจปัสสาวะมีความสำคัญมากในการวินิจฉัยแยกโรคดังกล่าวข้างต้น (**ตารางที่ 39.7**)

- *Renal vascular disorder* ประวัติและตรวจร่างกายจะพบลักษณะที่เข้ากับโรคที่เป็นสาเหตุของโรคหลอดเลือดนั้น ปัสสาวะมักไม่พบความผิดปกติ ในผู้ป่วยที่ทำหัตถการเกี่ยวกับหลอดเลือด (เช่น coronary angiography) อาจต้องนึกถึง atheroembolism โดยเฉพาะใน

รายที่มีประวัติ leg claudication, ตรวจพบมี abdominal bruit, livedo reticularis, cutaneous infarction หรือปลายนิ้วเท้าเขียว การตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจพบมีระดับคอมพลิเมนต์ในเลือดต่ำ, eosinophilia และ eosinophiluria ในผู้ป่วยที่มี acute renal vein thrombosis อาจมาด้วยอาการปวดเอวและปัสสาวะเป็นเลือด

- *Glomerulonephritis (GN)* ทั้งชนิดปฐมภูมิและทุติยภูมิอาจเป็นสาเหตุของ AKI ได้ถ้าเป็น proliferative type เช่น RPGN, postinfectious GN และ lupus nephritis ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีอาการและการแสดงของ GN เช่น บวม, ความดันโลหิตสูง มีโปรตีนในปัสสาวะ, nephritis urine sediment (dysmorphic red blood cell, cellular casts, red blood cell cast) การตรวจร่างกายถ้าพบ palpable purpura หรือมี pulmonary hemorrhage ควรนึกถึงกลุ่ม systemic vasculitis เช่น Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis การตรวจซีโรโลยี เช่น ASO, ANA, ANCA จะช่วยวินิจฉัยแยกโรคในกลุ่มนี้ แต่การตรวจยืนยันอาจจำเป็นต้องเจาะชิ้นเนื้อไต

- *Acute interstitial nephritis (AIN)* ควรนึกถึงเสมอในผู้ป่วย AKI ที่ไม่สามารถหาสาเหตุอื่นๆ ได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยาหลายชนิดมาก่อน นอกจากนี้ AIN อาจเป็นสาเหตุส่งเสริมหรือร่วมกับสาเหตุของ AKI อื่นๆ ได้ ยาที่ทำให้เกิด AIN บ่อยได้แก่ ยาปฏิชีวนะ (penicillin, cephalosporin, sulfonamide, rifampicin, ciprofloxacin) ผู้ป่วยจะมีไข้ ปวดข้อ ผื่นตามผิวหนัง ต่อมน้ำเหลืองโต และอาจพบ eosinophil ในเลือดและปัสสาวะ แต่อาจไม่พบลักษณะดังกล่าวโดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม NSAID นอกจากนี้ยังอาจเกิดจากโรคติดเชื้อ, ออโตอิมมูน, infiltrative renal disease (เช่น leukemia, lymphoma) หากพบว่าเข้ากับ AIN การรักษาที่สำคัญคือ หยุดยาที่เป็นสาเหตุ รักษาการติดเชื้อ หรือสาเหตุอื่นๆ ส่วนใหญ่ไตมักฟื้นตัวกลับมาปกติหลังหยุดยา

- *ยาสมุนไพรจีนหลายชนิดโดยเฉพาะผู้ที่ดื่มชาจีนเพื่อลดความอ้วน* (slimming tea) มีรายงานว่าทำให้เกิด fibrotic interstitial nephritis ซึ่งเกิดจากส่วนผสมที่มีส่วนประกอบของ aristolochic acid ทำให้เกิด Chinese herb nephropathy ซึ่งลักษณะทางคลินิกจะพบการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว (subacute renal failure) ซีดมาก ความดันโลหิตสูงเล็กน้อย มีโปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อยแบบ tubular proteinuria และมักไม่พบ urine sediment ที่ผิดปกติ พยาธิสภาพที่ไตส่วน interstitium จะพบ extensive hypocellular fibrosis บางรายแม้หยุดยาภาวะไตวายก็ไม่ดีขึ้น นอกจากนี้ยังพบอุบัติการณ์ของมะเร็งทางเดินปัสสาวะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย

5. การประเมินสาเหตุของ AKI ที่เกิดจาก prerenal หรือ acute tubular necrosis (ATN) อาศัยประวัติและจากเวชระเบียนจะทำให้ทราบปัจจัยต่างๆที่เกี่ยวกับช่วงเวลาที่เกิด AKI เช่น สาเหตุและปริมาณของสารน้ำที่สูญเสีย, หัวใจล้มเหลว, sepsis, ลักษณะและปริมาณปัสสาวะช่วงที่ผ่านมา, การได้ยาขับปัสสาวะ, NSAID , ACEI, nephrotoxic agent (เช่น aminoglycoside, contrast media เป็นต้น), ยาลดไขมันกลุ่ม statin ซึ่งอาจทำให้เกิด rhabdomyolysis โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีไตเสื่อม หรือได้รับยากลุ่ม fibrate หรือ colchicine ร่วมด้วย การตรวจร่างกาย ดู skin turgor, JVP, ความดันโลหิตและชีพจรในท่านั่งและนอน อาการแสดงของหัวใจล้มเหลว หรือโรคตับ การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยแยกภาวะ prerenal และ ischemic ATN ได้แก่

- การตรวจปัสสาวะ **(ตารางที่ 39.7)** ประมาณร้อยละ 20-30 ของ ATN อาจพบลักษณะเฉพาะ brown granular cast, tubular cell cast และ tubular cell จำนวนมากในปัสสาวะ

- การตรวจ BUN/Cr ratio และการตรวจเคมีของปัสสาวะ อาจช่วยแยกระหว่าง prerenal และ ATN ได้ **(ตารางที่ 39.8)** หากส่งตรวจก่อนรักษา urine index เหล่านี้ใช้ได้เฉพาะในผู้ป่วยที่ปัสสาวะออกน้อย เนื่องจากเป็นค่าที่ใช้บ่งบอกถึง tubular function ในการดูดกลับ

ตารางที่ 39.8 Parameter ที่ใช้แยก prerenal กับ ATN

Parameters*	Prerenal	Renal
Urine specific gravity	> 1.020	~ 1.010
Urine Cr / Plasma Cr	> 40	< 20
Plasma BUN/ Plasma Cr	> 20	< 10
Urine sodium (mEq/L)	< 20	40
FENa (fractional excretion of Na)	< 1	> 1
Renal failure index	< 1	> 1

U/P = urine / plasma
U/P Na = urine Na / Plasma Na
U/P Cr = urine Cr / Plasma Cr
FENa = 100 × (U/PNa) / (U/P Cr)
Renal failure index = UNa / (U/P Cr)
*Parameter เหล่านี้ใช้ได้เฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยมี oliguria, ไม่มีปัญหาโรคไตอยู่ก่อน, และเก็บก่อนให้ยาขับปัสสาวะ

ตารางที่ 39.9 ภาวะที่ต้องแยกโรคในการแปลผล fractional excretion of sodium (FENa)

FENa < 1%	FENa > 1%
1. Prerenal azotemia	1. ATN
2. Severe renal vasoconstriction	2. Non reabsorable solute (bicarbonate, glucose, mannitol)
• Hepatorenal syndrome	3. Diuretic
• NSAID, sepsis, radiocontrast-induced ARF	4. AIN
• Early phase of myoglobinuric renal failure	5. Late obstruction
• Disease of afferent arteriole (TTP, scleroderma)	6. Aldosterone deficiency
3. Acute glomerulonephritis	7. CKD
4. Early obstruction	
5. 10-15% of non-oliguric ATN	

โซเดียมและน้ำ ในกรณีที่ได้รับยาขับปัสสาวะหรือมี renal salt wasting หรือมี CKD อยู่ก่อนจะไม่สามารถใช้ urine index แยก prerenal จาก ATN ได้ การแปลผลค่า FENa (fractional excretion of sodium) มีข้อจำกัดในบางภาวะ เช่น ใน intrinsic AKI ที่เกิดจากสาเหตุบางอย่าง อาจให้ค่า urine index เหมือน prerenal ในขณะที่สาเหตุของ prerenal บางอย่างก็อาจมีค่า urine index เหมือน ATN ดังนั้นการแปลผล urine index จะต้องคำนึงถึงสภาวะต่างๆ ดัง **ตารางที่ 39.9** และควรแปลผลร่วมกับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยเสมอ อัตราส่วนของ BUN/Cr ปกติจะมีค่า 10-15:1 ในภาวะ ATN แต่ในภาวะ prerenal อาจมีค่ามากกว่า 20:1 เนื่องจากมีการเพิ่มการดูดกลับของยูเรียตามการดูดกลับของโซเดียมและน้ำที่ท่อไต อย่างไรก็ตามการพบอัตราส่วนปกติก็ไม่สามารถแยกภาวะ prerenal ออกไปได้ เนื่องจากบางกรณีอาจมีการสร้างยูเรียน้อยลง เช่น รับประทานอาหารโปรตีนน้อย หรือเป็นโรคตับ

การรักษา

การรักษา AKI ประกอบด้วยการรักษาทั่วไป และการรักษาจำเพาะซึ่งขึ้นกับสาเหตุของ AKI เช่น การหยุดยาที่เป็นเหตุของ acute interstitial nephritis, การให้ยา immunosuppression ในผู้ป่วย GN บางชนิด การให้ยาต้านเลือดแข็งตัวใน renal vein thrombosis เป็นต้น

การใช้ยา

ปัจจุบันยังไม่มียาใดที่ได้ผลแน่นอนในการรักษา AKI

1. Furosemide ผู้ป่วย AKI ที่ยังมีปัสสาวะออกน้อยหลังจากแก้ภาวะ prerenal ดีแล้ว การให้ furosemide ขนาดสูง 120-250 มก. ฉีดช้าๆ เข้าทางหลอดเลือดดำ อาจช่วยเปลี่ยนสภาวะ oliguric เป็น non-oliguric ซึ่งจะทำให้ควบคุมดุลน้ำและเกลือแร่ในผู้ป่วยง่ายขึ้น ทำให้สามารถให้สารอาหารได้เพียงพอ แต่ไม่ช่วยเพิ่มอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยและไม่เปลี่ยนการดำเนินโรคของ AKI การตอบสนองต่อ furosemide อาจเพียงช่วยบ่งชี้ว่าพยาธิสภาพของผู้ป่วย AKI ในรายที่ตอบสนองมีพยาธิสภาพที่รุนแรงน้อยกว่ารายที่ไม่ตอบสนอง ดังนั้นในรายที่ไม่ได้ผลให้หยุดการให้ หรืออาจลองให้ furosemide หยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำในขนาด 10-40 มก./ชม. เป็นเวลา 12-24 ชม. ถ้าไม่ได้ผลไม่ควรให้ต่อ

2. Dopamine (renal dose หรือ low dose) ขนาดต่ำ 0.5-3 มคก./กก./นาที ไม่ช่วยป้องกันหรือเปลี่ยนการดำเนินโรคของ ischemic และ nephrotoxic ATN นอกจากนี้ยังอาจเกิดอาการข้างเคียง เช่น tachycardia, arrhythmia, หัวใจขาดเลือด, ลำไส้ขาดเลือด, อาจกด central respiratory drive และทำให้เกิด arteriovenous shunt ของ pulmonary circulation ซึ่งทำให้ hypoxemia มากขึ้น ปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ใช้ renal dose dopamine เพื่อหวังผลเพิ่ม GFR และเพิ่มปริมาณปัสสาวะ

3. ยาอื่นๆ ไม่แนะนำให้ใช้ atrial natriuretic peptide (ANP), Insulin-like growth factor-1, felnoldopam (potent dopamine A-1 receptor agonist) ในการป้องกันหรือรักษาผู้ป่วย AKI

การรักษาประคับประคอง

ในผู้ป่วย AKI ทุกรายควรได้รับแก้ไขสาเหตุ รักษาประคับประคอง และป้องกันเหตุซ้ำเติมที่ทำให้ AKI เป็น

รุนแรงมากขึ้นหรือฟื้นตัวช้า ดังต่อไปนี้

1. หาสาเหตุและแก้ไขภาวะ pre-renal (เช่น hypovolemia, low cardiac output เป็นต้น) และ post-renal ที่อาจพบร่วมด้วย

2. ในกรณีที่ประเมินแล้วว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะ euvolemia ควรควบคุมปริมาณน้ำเข้าออกในร่างกายให้สมดุล ประเมินสารน้ำและชั่งน้ำหนักผู้ป่วยทุกวัน ปริมาณน้ำที่ผู้ป่วยควรได้รับในแต่ละวันควรเท่ากับปริมาณปัสสาวะรวมกับ extrarenal loss (เช่น จากสาย drain ต่างๆ) บวกกับอีก 500-600 มล./วัน (insensible loss - water metabolism = 500-600 มล./วัน) และควรให้น้ำหนักตัวผู้ตัวป่วยลดลงประมาณ 0.2-0.3 กก./วัน ถ้าน้ำหนักตัวเท่าเดิมหรือเพิ่มขึ้น แสดงว่ามีปริมาณสารน้ำในร่างกายเพิ่มขึ้น

3. หยุดยาที่อาจเป็นเหตุส่งเสริม AKI หรือมีผลต่อการฟื้นตัวของไต เช่น ในผู้ป่วยความดันสูงที่ได้รับยา angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), angiotensin receptor blocker (ARB) เป็นต้น

4. ในผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดด้วยยากินซึ่งขับออกทางไต ภาวะ AKI อาจทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้นเป็นเหตุให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ จึงควรหยุดยาดังกล่าวเปลี่ยนไปใช้อินซูลินฉีดแทน รวมทั้งหยุดยา metformin เพราะจะทำให้เกิดภาวะ lactic acidosis ได้ สำหรับเป้าหมายในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วย AKI ควรให้อยู่ระหว่าง 110-149 มก./ดล.

5. หลีกเลี่ยงยาที่เป็นพิษต่อไต เช่น aminoglycoside, NSAID และ contrast media ซึ่งอาจซ้ำเติมให้พยาธิสภาพที่ไตรุนแรงเพิ่มขึ้นและชะลอการฟื้นตัวของไต

6. การใช้ยาต่างๆที่ขับทางไตต้องปรับขนาดให้เหมาะสมกับ GFR ที่ลดลง โดยทั่วไปไม่สามารถใช้สูตร (Cockcroft and Gault) ในการคำนวณหาค่า GFR ได้ เนื่องจากค่า serum creatinine ไม่อยู่ในภาวะคงที่ ใน AKI ให้ถือว่า GFR น้อยกว่า 10 มล./นาที ในกรณีที่จำเป็นต้องใช้ยาที่มี nephrotoxicity (เช่น vancomycin, aminoglycoside เป็นต้น) ควรส่งตรวจระดับยาที่ใช้เพื่อใช้ในการปรับขนาดยาให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม

7. รักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจาก AKI เช่น hyperkalemia, metabolic acidosis, hyperphosphatemia, pulmonary edema, gastrointestinal bleeding เป็นต้น

8. ป้องกันและรักษาภาวะ hyprerkalemia ที่เกิดขึ้นได้บ่อยโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัสสาวะออกน้อย และมีภาวะ rhabdomyolysis, intravascular hemolysis หรือ hypercatabolic state ควรติดตามระดับโปแตสเซียมในซีรั่มเป็นระยะ ควรงดผลไม้และอาหารที่มีโปแตสเซียมสูง ระมัดระวังการให้สารน้ำหรือสารอาหารที่มีโปแตสเซียมผสมอยู่ หากผู้ป่วยมีระดับโปแตสเซียมในซีรั่มสูงมาก หรือมีภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจจาก hyperkalemia จำเป็นต้องให้การรักษาอย่างรวดเร็วเพราะเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอย่างเฉียบพลันของผู้ป่วยได้

9. แก้ไขภาวะ hyperphosphatemia โดยให้งดอาหารที่มีฟอสเฟตสูงเช่น นม ธัญญพืชต่างๆ เป็นต้น ร่วมกับการให้ phosphate binder เช่น calcium-based phosphate binder ในกรณีที่พบมี hypocalcemia ร่วมด้วย แต่ถ้าระดับฟอสเฟตในซีรั่มสูงมากและ Ca x P product มากกว่า 50-60 มก.^{2}/ดล.^{2} ควรใช้ aluminum-based phosphate binder (Al_2OH_3) ไปก่อน เนื่องจาก Ca x P product ที่สูงจะทำให้แคลเซียมและฟอสเฟตจับตัวกันสะสมที่เนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย (tissue calcification) ได้ง่าย

10. ควรให้ sodium bicarbonate ในกรณีที่มี metabolic acidosis และ serum bicarbonate ต่ำกว่า 15 mEq/L (sodamint [$NaHCO_3$] tablet ขนาด 300 มก. มี HCO3 3.6 mEq ต่อเม็ด) โดยทั่วไปใน AKI ระดับของ serum bicarbonate ควรรักษาให้อยู่ประมาณ 15-20 mEq/ลิตร เนื่องจากภาวะ metabolic acidosis จะกระตุ้นให้มีการสลายโปรตีนจากกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น (ใน AKI มักไม่มีผลต่อกระดูกเนื่องจาก metabolic acidosis เป็นเพียงช่วงเวลาสั้นๆ ซึ่งต่างจาก CKD ที่ต้องแก้ไขภาวะ metabolic acidosis ให้กลับมาใกล้เคียงปกติ เพื่อป้องกันผลระยะยาวที่มีการใช้ buffer จากกระดูก) ทั้งนี้พึงระวังว่าการให้ $NaHCO_3$ มากเกินไปอาจเกิดผลเสีย เช่น overshoot alkalemia, hypervolemia หรือ pulmonary edema ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hypocalcemia ที่ไม่แสดงอาการ (เนื่องจากภาวะ metabolic acidosis ทำให้ calcium อยู่ในรูป ionized calcium เพิ่มขึ้น) การแก้ไขภาวะ metabolic acidosis ที่เร็วและมากเกินไป อาจทำให้เกิดอาการและอาการแสดงของ hypocalcemia บางรายอาจมีอาการชักได้

11. การให้ antacid หรือยาระบายไม่ควรให้ชนิดที่มีแมกนีเซียมเนื่องจากอาจเกิด hypermagnesemia ได้

12. ให้สารอาหารและพลังงานที่เพียงพอ ผู้ป่วย AKI ควรได้รับพลังงานประมาณ 20-30 กิโลแคลอรี่/กก./วัน ในกรณีที่ยังไม่มีข้อบ่งชี้เพื่อทำ dialysis และประเมินว่าไต

อาจฟื้นตัวได้ในช่วงเวลาไม่เกิน 1-2 สัปดาห์ ในช่วงที่รอไตฟื้นตัวแนะนำให้โปรตีน 0.8-1.0 กรัม/กก./วัน และเป็นโปรตีนชนิดที่มีคุณค่าของโภชนาการสูง (high biological value protein คือ โปรตีนที่มี essential amino acid ครบถ้วน) สำหรับผู้ป่วย AKI ที่ได้รับการทำ dialysis แล้วควรได้รับโปรตีนประมาณ 1-1.5 กรัม/กก./วัน และอาจให้สูงได้ถึง 1.7 กรัม/กก./วัน ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hypercatabolism

เวลาที่เริ่มต้นในการรักษาบำบัดทดแทนไตและข้อบ่งชี้

เวลาที่เหมาะสมในการเริ่มการรักษาบำบัดทนแทนไตมีความสำคัญมากเนื่องจากการเริ่มรักษาที่ช้าเกินไปอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนและอาจทำให้อัตราตายเพิ่มขึ้นในขณะที่ให้การรักษาที่เร็วเกินไป ผู้ป่วยอาจได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตโดยไม่จำเป็นทำให้สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายเนื่องจากในภาวะนี้ไตอาจฟื้นตัวได้เอง นอกจากนี้ผู้ป่วยยังเสี่ยงกับผลข้างเคียง เช่น ความดันโลหิตต่ำระหว่างฟอกเลือด ซึ่งส่งผลต่อการฟื้นตัวของไตและอาจซ้ำเติมภาวะ multi-organ dysfunction ที่มีอยู่ ปัจจุบันยังไม่มีข้อแนะนำสำหรับเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มการรักษาบำบัดทนแทนไต โดยทั่วไปอาจใช้ข้อบ่งชี้ดังนี้

1. ภาวะ hyperkalemia/metabolic acidosis ซึ่งให้การรักษาด้วยยาไม่ได้ผล
2. ภาวะ volume overload ซึ่งไม่ได้ผลกับยาขับปัสสาวะขนาดสูง โดยเฉพาะเมื่อร่วมกับภาวะหัวใจล้มเหลวและน้ำท่วมปอด
3. ภาวะ uremia ได้แก่ อาการทางสมอง อาการทางระบบอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน สะอึก
4. Uremic pericarditis
5. ระดับ BUN และ Cr ที่สมควรเริ่มทำ dialysis คือระดับ BUN > 100 มก./ดล. หรือ serum Cr > 10 มก./ดล. กรณีไม่มีภาวะ hypercatabolic และกรณีที่มีภาวะ hypercatabolic (**ตารางที่ 39.10**) อาจเริ่มทำ dialysis เมื่อ BUN > 70-80 มก./ดล. หรือ serum Cr > 7 มก./ดล.

ตารางที่ 39.10 การเปลี่ยนแปลงของผลเลือดต่อวันในผู้ป่วย non-catabolic และ hypercatabolic AKI

	Non-catabolic	Hypercatabolic
Serum BUN (mg/dL)	10 - 20	> 20
Serum creatinine (mg/dL)	0.5 - 1.0	> 2
Serum potassium (mEq/L)	< 0.5	1 - 2 (หรือมากกว่า)
Serum bicarbonate (mEq/L)	< 1	> 2

ข้อบ่งชี้การทำ Dialysis ในผู้ป่วยวิกฤตที่มี AKI

ในผู้ป่วยวิกฤตที่มี AKI มักมีภาวะ sepsis ความดันโลหิตต่ำ มี multiorgan failure มีภาวะผิดปกติของดุลกรดด่างและเกลือแร่ ผู้ป่วยมักมีปัสสาวะออกน้อย บางรายจำเป็นต้องให้เลือดหรือพลาสมาเพื่อแก้ไขความผิดปกติหรือให้สารอาหารเพื่อป้องกันภาวะทุโภชนการ บางครั้งแม้ระดับของ BUN และ serum Cr ไม่สูงมาก ก็อาจมีข้อบ่งชี้อื่นในการทำ dialysis โดยจุดประสงค์เพื่อเป็น "renal support" คือ เพื่อปรับสมดุลเกลือแร่ ดุลกรดด่าง ป้องกันไม่ให้มีสารน้ำเกิน ทำให้ผู้ป่วยสามารถได้รับสารอาหารอย่างเพียงพอ เพื่อช่วยประคับประคองอวัยวะต่างๆให้ฟื้นตัวได้ดีขึ้น เนื่องจากถ้ารอให้เกิดภาวะแทรกซ้อนแล้วค่อยเริ่มทำ dialysis อาจช้าเกินไป ซึ่งอาจส่งผลให้เกิด multiorgan failure และอัตราตายสูงขึ้น ดังนั้นจึงได้มีผู้เสนอข้อบ่งชี้ในการเริ่มให้ dialysis ในผู้ป่วยวิกฤต ดัง**ตารางที่ 39.11**

ตารางที่ 39.11 ข้อบ่งชี้ในการเริ่ม dialysis ในผู้ป่วยวิกฤต

1.	Non-obstructive oliguria ปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 200 มล. /12 ชม.
2.	Anuria ปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 50 มล. /12 ชม.
3.	Hyperkalemia > 6.5 มิลลิโมล/ลิตร
4.	Metabolic acidosis ที่รุนแรง (pH < 7.1)
5.	Azotemia (BUN > 30 มิลลิโมล/ลิตร หรือ > 80 มก./ดล.)
6.	Pulmonary edema
7.	Uremic encephalopathy
8.	Uremic pericarditis
9.	Uremic neuropathy/myopathy
10.	Serum Na > 160 หรือ < 115 มิลลิโมล/ลิตร
11.	Hyperthermia
12.	ได้รับยาหรือสารพิษเกินขนาด (เช่น lithium, vancomycin, procainamide)
13.	Diuretic-resistant heart failure
14.	ต้องให้เลือดหรือส่วนประกอบของเลือดปริมาณมากโดยเฉพาะในรายที่มี ARDS หรือ pulmonary edema

เอกสารอ้างอิง

1. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007;11:R31.
2. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant 2008;23:1569-74.
3. Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int 2012; 2 (Suppl 1): 8-12.
4. Anderson RJ. Clinical and laboratory diagnosis of acute renal failure. In: Molitoris BA, Finn WF, editors. Acute renal failure: a companion to Brenner & Rector's The Kidney. W.B. Saunders 2001:157-68.
5. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. N Engl J Med 1996;334:1448-60.
6. Bagshaw SM, Delaney A, Haase M, et al. Loop diuretics in the management of acute kidney failure: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Resusc 2007;9:60-8.
7. Lameire N, van Biesen W, Hoste E, Vanholder. The prevention of acute kidney injury an in-depth narrative review. Nephrol Dial Transplant 2009;1:1-10.
8. Bellomo R, Ronco C. Indications and criteria for initiating renal replacement therapy in the intensive care unit. Kidney Int 1998; 66 Suppl5:S106-9.

40 Chronic Kidney Disease

อรรถพงศ์ วงศ์วิวัฒน์

คำจำกัดความ

National Kidney Foundation (NKF) ของสหรัฐอเมริกาได้แนะนำให้ใช้คำว่า โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) แทนคำว่าโรคไตวายเรื้อรัง (chronic renal failure, CRF) ซึ่งใช้กันมานาน เนื่องจากสื่อความหมายให้กับผู้ป่วยได้ดีกว่า ทำให้สามารถอธิบายและทำความเข้าใจได้ดีขึ้นกว่าเดิม รวมทั้งครอบคลุมผู้ป่วยโรคไตที่มีโอกาสเกิดการเสื่อมของไตตั้งแต่ระยะเริ่มต้น แม้ผู้ป่วยยังคงมีการทำงานของไตปกติอยู่ก็ตาม โดย NKF ได้ให้คำจำกัดความของ CKD ไว้ดังนี้

1. ไตมีความเสียหายมานานกว่า 3 เดือน ทำให้เกิดความผิดปกติของโครงสร้างหรือการทำงานของไต โดยทราบจากมีความผิดปกติทางพยาธิวิทยาของไต ผลตรวจปัสสาวะ ตรวจเลือด ภาพเอกซเรย์ไตผิดปกติ ซึ่งอาจมีอัตรากรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) ลดลงหรือไม่ก็ได้

2. GFR ต่ำกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร นานกว่า 3 เดือน โดยอาจมีความผิดปกติทางพยาธิสภาพของไตหรือไม่ก็ได้

ระดับความรุนแรง

ในการกำหนดแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคไตตาม Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) นั้น NKF ได้แบ่งความรุนแรงในการดำเนินโรคของโรคไตเรื้อรังเป็น 5 ระดับ เพื่อประโยชน์ในการพิจารณาถึงความเหมาะสมของการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตามระดับความรุนแรง (**ตารางที่ 40.1**)

แนวทางการดูแลรักษา

การรักษาเพื่อชะลอการเสื่อมของไต

1. การควบคุมความดันโลหิต ผู้ป่วย CKD ที่มีความดันโลหิตสูงทุกรายควรได้รับยาลดความดันโลหิต โดยมีเป้าหมายที่ความดันโลหิต < 130/80 มม. ปรอท ยาที่ควรใช้ในผู้ป่วย CKD ได้แก่ angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) หรือ angiotensin receptor blocker (ARB) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี proteinuria ร่วมกับการควบคุมอาหารเค็ม

2. การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด การควบคุมระดับน้ำตาลแบบ tight control สามารถชะลอการ

ตารางที่ 40.1 การแบ่งความรุนแรงในการดำเนินโรคของ CKD

ระยะ	ลักษณะโรค	GFR (มล./นาที/1.73 เมตร^2)	ข้อควรปฏิบัติ
	At increase risk	≥ 90 (ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงต่อ CKD)	• ตรวจคัดกรอง • ลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิด CKD
1	Kidney damage with normal or ↑ GFR	≥ 90	• รักษาแบบชะลอการเสื่อมของไต • ลดปัจจัยเสี่ยงของ CKD
2	Kidney damage with mild ↓ GFR	60 - 89	• รักษาแบบชะลอการเสื่อมของไต
3	Moderate ↓ GFR	30 - 59	• ระวังและรักษาภาวะแทรกซ้อน
4	Severe ↓ GFR	15 - 29	• เริ่มแนะนำเรื่อง RRT
5	Kidney failure (ESRD)	<15	• Dialysis ตามความเหมาะสม • แนะนำปลูกถ่ายไตถ้าไม่มีข้อห้าม • รักษาภาวะแทรกซ้อนต่างๆ

เสื่อมของไตได้ เป้าหมายของระดับน้ำตาล (fasting plasma glucose) และ HbA1c ในผู้ป่วย CKD คือ < 7.2 มิลลิโมล/ลิตร (< 130 มก./ดล.) และ < 7% ตามลำดับ ผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงควรรักษาให้ได้ความดันโลหิต < 130/80 มม. ปรอท ผู้ป่วยเบาหวานที่มี microalbuminuria หรือ macroalbuminuria ไม่ว่าจะมีความดันโลหิตสูงหรือไม่ ควรได้รับการรักษาด้วยยา ACEI หรือ ARB

3. การจำกัดอาหารโปรตีน มีผลช่วยชะลอการเสื่อมของไตได้นอกจากนี้การจำกัดอาหารโปรตีนให้เหลือ 0.6-0.8 กรัม/กก./วัน ยังช่วยลดผลแทรกซ้อนที่เกิดจากภาวะไตวาย ได้แก่ metabolic acidosis, ลด proteinuria และลดอาการยูรีเมีย

4. หลีกเลี่ยงสารหรือยาที่เป็นผลเสียต่อไต ได้แก่ ยากลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์, aminoglycoside, radiocontrast media, และยาสมุนไพร เช่น aristolochic acid

การรักษาภาวะแทรกซ้อน

ได้แก่ การแก้ไขภาวะซีดด้วยการใช้ erythropoietin ป้องกันและรักษาภาวะทุพโภชนาการ รักษา hyperphosphatemia โดยให้ระดับ serum calcium phosphate product ให้ < 55 มก.^{2}/ดล.^{2} (< 4.5 มิลลิโมล^2/ลิตร^2) และการให้วิตามินดีในผู้ป่วยที่มี secondary hyperparathyroidism เพื่อป้องกัน renal osteodystrophy รวมทั้งการแก้ไข metabolic acidosis

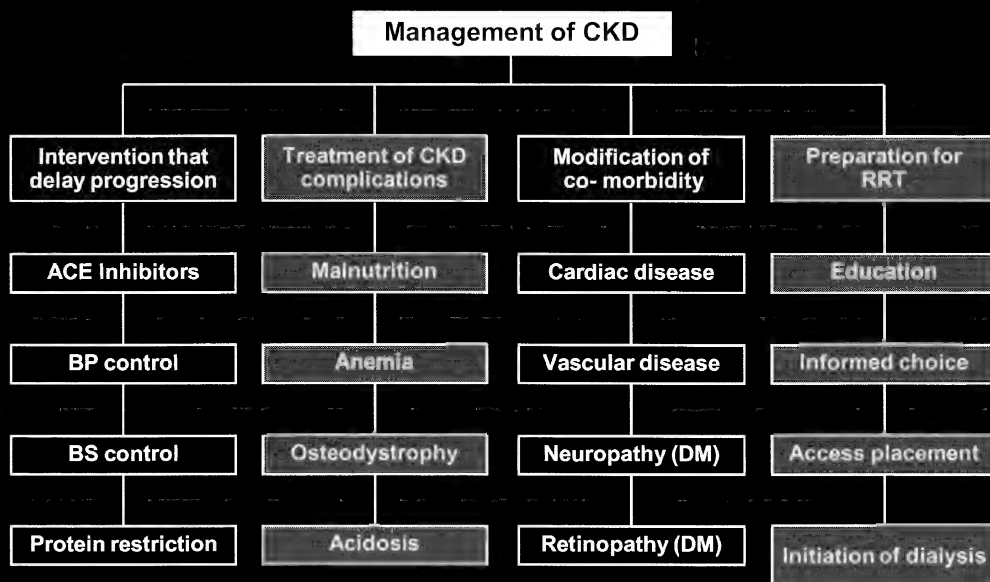
การบำบัดทดแทนไต (Renal Replacement Therapy)

ในการดูแลรักษาผู้ CKD เมื่อโรคลุกลามมากขึ้นจนในที่สุดเข้าสู่ระยะสุดท้าย (CKD ระยะที่ 5) ซึ่งไตทำงานได้น้อยมากแล้ว กล่าวคือ GFR น้อยกว่า 10-15 มล./นาที การรักษาด้วยยาอย่างเดียวไม่เพียงพอที่จะแก้ไขความผิดปกติที่เกิดขึ้นได้ จำเป็นต้องให้การรักษาโดยการบำบัดทดแทนไตร่วมด้วย ซึ่งมี 3 วิธีด้วยกัน (**ตารางที่ 40.2**) คือ

1. การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis, HD) เป็นการใช้เครื่องไตเทียมเพื่อทดแทนการทำงานของไตในการกำจัดของเสียและควบคุมดุลสารน้ำและเกลือแร่

2. การล้างไตทางช่องท้อง (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) เป็นวิธีการทำ dialysis โดยใช้เยื่อบุช่องท้องเป็นตัวกรองของเสียและสารน้ำออกมาในน้ำยา dialysis และเปลี่ยนถ่ายน้ำยาเป็นระยะ ๆ ประมาณวันละ 4-5 ครั้ง

3. การปลูกถ่ายไต (kidney transplantation, KT) เป็นการผ่าตัดปลูกถ่ายไตใหม่เข้าไปในร่างกายของผู้ป่วยเพื่อทำหน้าที่แทนไตเก่าซึ่งเสื่อมสภาพอย่างถาวร โดยอาจได้รับไตบริจาคจากญาติสายตรง คู่สมรส (living KT) หรือจากผู้ป่วยที่เสียชีวิต (cadaveric KT)



ภาพที่ 40.1 การดูแลรักษาผู้ป่วย CKD

ตารางที่ 40.2 ข้อดีและข้อเสียของการบำบัดทดแทนไตวิธีต่างๆ

	Hemodialysis	CAPD	Transplantation
หลักการรักษา	• เครื่องไตเทียมจะทำหน้าที่แทนไตในการขจัดของเสียในเลือด โดยขึ้นกับ blood flow, dialysate flow, hemodialyzer และเวลาที่ฟอกเลือด	• ของเสียในเลือดจะซึมผ่านเยื่อบุช่องท้องเข้ามาอยู่ในน้ำยาที่ใส่เข้าไป โดยการขจัดของเสียขึ้นกับลักษณะของเยื่อบุช่องท้อง ปริมาณน้ำยา dialysis และ จำนวนครั้งในการเปลี่ยนน้ำยา	• ไตที่ปลูกถ่ายสามารถทำหน้าที่ขับของเสียในเลือดได้เหมือนหรือใกล้เคียงไตปกติ • ประสิทธิภาพในการขับถ่ายของเสียในเลือดดีกว่าการทำ dialysis อย่างมาก
ลักษณะการทำ dialysis หรือการขจัดของเสียในเลือด	• ทำเป็นช่วงๆ (intermittent) 2-3 ครั้ง/สัปดาห์ ครั้งละ 4-5 ชม. • ทำที่โรงพยาบาล /ศูนย์ไตเทียม	• ทำตลอดเวลา (continuous) ทุกวัน เปลี่ยนน้ำยา dialysis 4-5 ครั้ง/วัน • ทำที่บ้าน/ที่ทำงาน หรือที่อื่นๆ	• ไตใหม่สามารถทำหน้าที่อื่น ด้วย เช่น สร้าง erythropoietin
การควบคุมปริมาณน้ำในร่างกาย	• กำหนดปริมาณน้ำที่จะดึงออกจากร่างกายได้ ซึ่งควบคุมได้อย่างแน่นอนด้วยเครื่องฟอกเลือด • การดึงน้ำมีข้อจำกัดในผู้ป่วยโรคหัวใจ อาจเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะหรือความดันโลหิตต่ำได้ โดยเฉพาะถ้าดึงน้ำปริมาณมากหรือดึงเร็วเกินไป • ผู้ป่วยต้องจำกัดปริมาณน้ำที่ได้รับในแต่ละวัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งรายที่ไม่มีปัสสาวะ	• กำหนดปริมาณน้ำที่ถูกดึงออกจากร่างกายได้ไม่แน่นอน เนื่องจากควบคุมโดยการปรับความเข้มข้นของ dextrose ในถุงน้ำยา dialysis • ขึ้นกับลักษณะของเยื่อบุช่องท้อง มักลดลงในรายที่เคยมีเยื่อบุช่องท้องอักเสบ • การดึงน้ำได้ลดลงเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ต้องเปลี่ยนไปฟอกเลือด • ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถดื่มน้ำได้ในปริมาณมากกว่า ไม่ต้องจำกัดมาก	• ไตที่ปลูกถ่ายสามารถทำหน้าที่ควบคุมปริมาณน้ำในร่างกายได้เหมือนปกติ • ผู้ป่วยสามารถดื่มน้ำได้ในปริมาณปกติ และมักแนะนำให้ดื่มน้ำมากๆ เพื่อป้องกันการติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะ
Access สำหรับการทำ dialysis	• AV fistula (AVF) เป็น access ที่ดีที่สุด แต่ต้องรอ 1-3 เดือน เพื่อให้หลอดเลือดแข็งแรงเต็มที่ก่อนใช้งาน จึงต้องเตรียมไว้แต่เนิ่นๆ • ผู้ป่วยเบาหวาน หรือมีโรคหลอดเลือด มักมีปัญหาในการทำ AVF อาจต้องทำ AV graft หรือ ใส่ permanent catheter • รายที่ยังไม่มี AVF ต้องใส่ double lumen catheter เข้าหลอดเลือดดำใหญ่ไว้ชั่วคราว ซึ่งต้องระวังการติดเชื้อ	• ใช้ PD catheter ใส่เข้าช่องท้อง • การใส่ PD catheter ทำได้ง่าย สามารถใช้งานได้ทันที แต่ในบางรายอาจต้องรอประมาณ 2 สัปดาห์ เพื่อให้แผลสมานจึงค่อยใช้ เช่น หน้าท้องหนา ผู้ป่วยเบาหวาน เป็นต้น	• ผู้ป่วยวางแผนการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไต โดยมีญาติบริจาคไตให้ อาจไม่จำเป็นต้องทำ vascular access แบบถาวร เนื่องจากหลังจากไตที่ปลูกถ่ายทำงานดีแล้วก็สามารถเอา double lumen catheter ออกได้ • ปัจจุบัน ผู้ป่วย CKD ที่ใกล้จะเข้าสู่ ESRD สามารถทำการปลูกถ่ายไตจาก living donor ได้ โดยไม่ผ่านการทำ dialysis เรียกว่า Preemptive KT ซึ่งไม่จำเป็นต้องเตรียม vascular access
วิธีปฏิบัติ	• ทำโดยพยาบาลไตเทียม • ทำในช่วงเวลาที่กำหนดไว้กับห้องไตเทียม • ผู้ป่วยไม่ต้องเรียนรู้วิธีการทำ	• ทำโดยผู้ป่วยเองหรือญาติ • ผู้ป่วยสามารถเลือกเวลาในการทำที่เหมาะสมกับตัวเอง • ผู้ป่วยหรือญาติต้องเรียนรู้วิธีการทำ	• ดำรงชีวิตได้ใกล้เคียงคนปกติ แต่ต้องกินยาสม่ำเสมอและดูแลตัวเอง • มาตรวจตามแพทย์นัด
โภชนาการ	• จำกัดผลไม้ น้ำ อาหารที่มีฟอสเฟตสูง เช่น นม ถั่ว กาแฟ • ลดอาหารเค็ม ถ้าความดันโลหิตสูง • ควรได้รับโปรตีนเพียงพอ ไม่ต้อง	• มีการจำกัดผลไม้และน้ำน้อยกว่า • จำกัดอาหารที่ฟอสเฟตสูงเช่นกัน • ลดอาหารเค็ม ถ้าความดันโลหิตสูง • สูญเสียโปรตีนทางน้ำยามากกว่า	• ไม่ต้องจำกัดผลไม้และน้ำ • กินอาหารได้ใกล้เคียงปกติ

Nephrol

ตารางที่ 40.2(ต่อ) ข้อดีและข้อเสียของการบำบัดทดแทนไตวิธีต่างๆ

	Hemodialysis	CAPD	Transplantation
	จำกัดเหมือนก่อนล้างไต	ควรได้รับโปรตีนเพียงพอ	
ความสะดวก/อิสระ	• ไม่อิสระ ต้องเสียเวลามาห้องไตเทียม โดยเฉพาะ ถ้าผู้ป่วยอยู่ไกลและไม่มีที่ฟอกเลือดใกล้บ้าน • ถ้าจะไปท่องเที่ยว ต้องติดต่อกับห้องไตเทียมที่จะเดินทางไปล่วงหน้า ซึ่งค่อนข้างยุ่งยาก • เนื่องจากการฟอกเลือดทำโดยพยาบาล ผู้ป่วยที่มีความพิการทางร่างกายหรือสมองก็สามารถทำได้ แต่อาจเกิดความไม่สะดวกแก่ญาติ ในการรับส่งผู้ป่วย	• ไม่ต้องเสียเวลามาห้องไตเทียม • มาตรวจเฉพาะวันนัดหรือมีปัญหา • ในการไปท่องเที่ยว ต้องนำถุงน้ำยา dialysis ไปด้วย • เกิดความสะดวกแก่ญาติมากกว่าถ้าได้ดูแลผู้ป่วยที่บ้าน โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีความพิการทางร่างกายหรือสมอง	• ดำรงชีวิตได้ใกล้เคียงคนปกติ ต้องกินยาสม่ำเสมอและตรงเวลา • มาตรวจตามแพทย์นัดหรือเมื่อมีอาการผิดปกติ • ไปท่องเที่ยวที่ต่างๆ ได้ปกติ
ปัญหาด้านจิตใจ	• มีปัญหาความไม่สวยงามของร่างกายจาก AV fistula โดยเฉพาะในผู้ป่วยหญิงสาว • ไม่เหมาะกับผู้ป่วยที่กลัวเข็ม • ผู้ป่วยและญาติมักเกิดความเครียดจากโรคที่เป็นและการต้องมาฟอกเลือดเป็นประจำ รวมทั้งการต้องจำกัดการกินอาหารบางชนิด ผลไม้และน้ำดื่ม	• มีปัญหาความไม่สวยงามของร่างกายจาก PD catheter • ผู้ป่วยและญาติมักเกิดความเครียดจากโรคที่เป็นและการเปลี่ยนถ่ายน้ำยาด้วยความระมัดระวัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งรายที่เคยมีเยื่อบุช่องท้องอักเสบ	• สุขภาพจิตดีขึ้นอย่างมากๆ เนื่องจากสามารถดำรงชีวิตได้ใกล้เคียงคนปกติ ไม่ต้องทำ dialysis • มักมีความวิตกกังวลในช่วงก่อนผ่าตัดและช่วงแรกๆ หลังผ่าตัด รวมทั้งกลัวการติดเชื้อเนื่องจากกินยากดภูมิคุ้มกัน
ปัญหาครอบครัว	• อาจมีปัญหาเสื่อมสมรรถภาพทางเพศทั้งผู้ป่วยชายและหญิง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่ inadequate dialysis • ผู้ป่วยหญิงมักมีประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอและโอกาสตั้งครรภ์น้อยมาก ในรายที่ตั้งครรภ์มักมีปัญหาแท้ง เด็กตัวเล็ก ตายคลอดหรือคลอดก่อนกำหนด จำเป็นต้องดูแลเป็นพิเศษ เช่น ฟอกเลือดให้ถี่ขึ้น 4-5 ครั้ง/สัปดาห์		• ส่วนใหญ่มีสมรรถภาพทางเพศดีขึ้นใกล้เคียงปกติ • ผู้ป่วยหญิงสามารถตั้งครรภ์ได้อย่างปลอดภัย หลังปลูกถ่ายไตไปแล้ว 1-2 ปี ถ้าไตทำงานดี
ผู้ป่วยโรคเบาหวาน	• อาจมีปัญหาในรายการทำ vascular access เนื่องจากมักมี (peripheral vascular disease • ควรประเมินสมรรถนะของหัวใจก่อนว่าเหมาะสมที่จะทำ HD	• อาจมีปัญหาในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด เนื่องจากร่างกายดูดซึมน้ำตาลจากน้ำยา dialysis • ต้องระวังการติดเชื้อเป็นพิเศษ	• ควรได้รับการประเมินด้านหัวใจและ peripheral vascular disease อย่างละเอียดก่อนปลูกถ่ายไต
ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด	• เสี่ยงต่อภาวะความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดกำเริบ ถ้าผู้ป่วยมีโรคหัวใจร่วมด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่ดื่มน้ำมาก กินเค็ม และต้องดึงน้ำออกในปริมาณมากขณะทำ HD	• มีความปลอดภัยต่อผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจหรือหลอดเลือดสมองมากกว่าการฟอกเลือด • เกิดภาวะ volume overload ได้ ถ้าการทำงานของเยื่อบุช่องท้องไม่ดี (ultrafiltration failure) ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ที่สำคัญในการเปลี่ยนวิธี dialysis	• มักไม่มีปัญหาระหว่างผ่าตัด เนื่องจากได้รับการประเมินและแก้ไขก่อนการปลูกถ่ายไต • อาจเกิดภาวะความดันโลหิตสูง ไขมันสูง เบาหวาน ซึ่งเป็นผลข้างเคียงของยากดภูมิคุ้มกันที่ต้องได้รับต่อเนื่องและเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด
ภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ	• ที่พบบ่อยคือ การติดเชื้อที่ double lumen catheter ซึ่งสามารถทำให้	• ที่พบบ่อยคือการติดเชื้อที่ exit site ของ PD catheter และสามารถ	• เป็นปัญหาสำคัญที่ต้องระมัด ระวังอย่างมาก โดยเฉพาะในระยะแรกๆ

ตารางที่ 40.2(ต่อ) ข้อดีและข้อเสียของการบำบัดทดแทนไตวิธีต่างๆ

	Hemodialysis	CAPD	Transplantation
	เกิดภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงถึงชีวิตได้	ลุกลามจนเกิดเยื่อบุช่องท้องอักเสบได้ ซึ่งอาจติดเชื้อรุนแรงจนต้องเอา catheter ออก ในรายที่ติดเชื้อบ่อยๆ อาจเป็นข้อบ่งชี้ที่สำคัญในการเปลี่ยนวิธี dialysis	ที่ผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันขนาดสูง ซึ่งอาจติดเชื้อรุนแรงถึงชีวิตได้ เช่น CMV เป็นต้น
ภาวะโลหิตจาง (แม้ได้รับการฉีด erythropoietin อยู่แล้ว)	• พบบ่อยกว่า เพราะมีการเสียเลือดจากการฟอกเลือดเองหรือ จากทางเดินอาหารซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ heparin	• พบน้อยกว่า เนื่องจากมีการเสียเลือดน้อยกว่า	• พบน้อยมาก ถ้าไตทำงานได้ดีสามารถสร้าง erythropoietin ได้ปกติ อาจพบได้บ้างซึ่งมักสัมพันธ์กับยากดภูมิคุ้มกันบางชนิด
ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็ง	• ไม่แตกต่างจากประชากรปกติ	• ไม่แตกต่างจากประชากรปกติ	• เสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งมากกว่า เนื่องจากต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันไปตลอด
การคงสภาวะการทำงานของไตที่เหลืออยู่	• หน้าที่การทำงานของไตที่เหลืออยู่มักจะลดลงเรื่อยๆ และเร็วกว่า	• หน้าที่การทำงานของไตที่เหลืออยู่มักจะลดลงช้ากว่า จากหลายปัจจัย เช่น ระดับความดันโลหิตคงที่กว่า เป็นต้น	• ขึ้นอยู่กับหน้าที่การทำงานของไตที่เหลืออยู่ก่อนปลูกถ่ายไตและมักจะลดลงตามลำดับ
อัตราการรอดชีวิต	• เทียบเท่า CAPD (ขึ้นกับอายุและประเภทของโรค) ใน 3-4 ปีแรก	• เทียบเท่า hemodialysis ใน 3-4 ปีแรก	• ดีกว่ามาก หลังจากปลูกถ่ายไตไปแล้ว 3 เดือน ซึ่งในช่วงแรกเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดและการติดเชื้อรุนแรง
โอกาสเกิดความล้มเหลวทางเทคนิค	• มีผู้ป่วยส่วนน้อยที่ต้องเปลี่ยนไปล้างไตทางช่องท้องเนื่องจากไม่มี vascular access	• สูงกว่า ส่วนใหญ่ต้องเปลี่ยนไปทำHD เนื่องจากภาวะเยื่อบุช่องท้องอักเสบ, การดึงน้ำและขจัดของเสียไม่เพียงพอ	• น้อยมาก อาจพบบ้างในรายที่มีปัญหาในการผ่าตัดต่อเส้นเลือด
ข้อห้าม	• ไม่มี vascular access • โรคหัวใจล้มเหลวหรือขาดเลือดขั้นรุนแรง (relative) ที่ยังไม่ได้รับการแก้ไข เนื่องจากมีความเสี่ยงจะเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น หัวใจเต้นผิดจังหวะ หัวใจหยุดเต้น ระหว่างการทำ HD	• เยื่อบุช่องท้องหมดสภาพการใช้งาน • มี adhesion ในช่องท้องมากๆ • ผู้ป่วยไม่สามารถทำได้ เนื่องจากมีความพิการทางร่างกายหรือสมอง และไม่มีญาติทำให้ • มีความผิดปกติที่ทำให้การล้างไตทางช่องท้อง ไม่มีประสิทธิภาพหรือเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการติดเชื้อ และไม่สามารถแก้ไขความผิดปกตินั้นได้ เช่น hernia, omphalocele, diaphragmatic hernia, bladder extrophy เป็นต้น	• ผู้ป่วยมีการติดเชื้อรุนแรง • ผู้ป่วยจิตเวชที่มีอาการรุนแรง • ผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม • ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา • ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะที่ยังไม่ได้รับการแก้ไข • ผู้ป่วยโรคหัวใจรุนแรงที่ยังไม่ได้รับการแก้ไข เช่น หลอดเลือดหัวใจตีบ หรือ เป็นโรคปอดรุนแรงที่เสี่ยงต่อการผ่าตัด
ค่าใช้จ่าย/เดือน (บาท)	• ค่าฟอกเลือด (2-3 ครั้ง ต่อสัปดาห์) 12,000-25,000 บาท (ไม่รวมค่ายาอื่นๆ)	• ค่าล้างไตทางช่องท้อง 15,000-25,000 บาท (ไม่รวมค่ายาอื่นๆ)	• ค่าผ่าตัด 150,000-250,000 บาท (ทำในโรงพยาบาลของรัฐ) หลังจากนั้น ค่ายากดภูมิคุ้มกัน ~ 20,000 บาท (3-6 เดือนแรก) ~ 15,000 บาท (6-12 เดือนถัดมา)

ตารางที่ 40.2(ต่อ) ข้อดีและข้อเสียของการบำบัดทดแทนไตวิธีต่างๆ

	Hemodialysis	CAPD	Transplantation
			~ 10,000 บาท (หลัง 1 ปี)
สิทธิการรักษาในการบำบัดทดแทนไต	• ข้าราชการเบิกค่าฟอกเลือดได้ 2,000 บาทต่อครั้ง โดยไม่จำกัดจำนวนครั้ง ทำในโรงพยาบาลรัฐหรือเอกชนที่เข้าร่วม • ผู้ป่วยประกันสังคม ต้องยื่นใบสมัครขอสิทธิก่อน เมื่ออนุมัติแล้วสามารถเบิกได้ 1,000-1,500 บาทต่อครั้ง ไม่เกิน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ • ผู้ป่วยบัตรทอง (สปสช) ให้เบิกได้ 1,500 บาท เฉพาะผู้ป่วยเก่าที่ฟอกเลือดก่อน 1 ต.ค. 2551 ส่วนผู้ป่วยใหม่เบิกได้ 1,500 บาทต่อครั้ง โดยไม่จำกัดจำนวนครั้งเฉพาะรายที่มีข้อห้ามในการทำ CAPD เท่านั้น	• ข้าราชการเบิกค่าล้างไตทางช่องท้องได้ทั้งหมด เฉพาะในโรงพยาบาลรัฐ • ผู้ป่วยประกันสังคมต้องยื่นใบสมัครขอสิทธิก่อน เมื่ออนุมัติแล้วสามารถเบิกได้ไม่เกิน 20,000 บาทต่อเดือน • ผู้ป่วยบัตรทอง (สปสช) เบิกได้ทุกรายในสถานพยาบาลที่เข้าร่วมกับโครงการ PD first policy ของทางสำนักงานประกันสุขภาพแห่งชาติ	• ข้าราชการเบิกค่ารักษาในการปลูกถ่ายไตได้ทั้งหมด ในกรณีทำ living KT สามารถเบิกค่ารักษาของผู้บริจาคไตได้ด้วย • ผู้ป่วยประกันสังคม ต้องยื่นใบสมัครขอสิทธิก่อน เมื่ออนุมัติแล้วสามารถเบิกได้ตามข้อกำหนดของสำนักงานประกันสังคม • ผู้ป่วยบัตรทอง (สปสช) ต้องลงทะเบียนสมัครปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลที่เข้าร่วมโครงการกับสปสช. ก่อน เมื่ออนุมัติแล้วจึงสามารถเบิกค่ารักษาในการปลูกถ่ายไตได้ตามข้อกำหนดของสปสช.

สรุป

การดูแลรักษา CKD ที่ถูกต้องจะช่วยชะลอการเสื่อมของไตและป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้น ผู้ป่วยที่มีแนวโน้มต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต ควรได้คำแนะนำและเตรียมการแต่เนิ่นๆ เพื่อให้ผู้ป่วยและญาติมีเวลาเตรียมตัว เตรียมใจ ตลอดจนตัดสินใจในการเลือกวิธีการบำบัดทดแทนไตที่เหมาะสมกับตนเอง สิ่งที่สำคัญที่สุดของแพทย์ผู้รักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คือ การให้ข้อแนะนำและความรู้ที่ถูกต้อง ให้กำลังใจ เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถดำรงชีวิตอยู่ได้อย่างมีความสุข

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Stevens LA, Stoycheff N, Levey AS. Staging and management of chronic kidney disease. Chapter 53. In: Greenberg A. NKF. editor. Primer on Kidney Disease. 5th ed. New York: 2009. p. 436-45.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and hypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004;43:S1
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39:S1-266.
4. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. http://www.nice.org.uk/cg73

41 Glomerulonephritis

รัตนา ชวนะสุนทรพจน์

บทนำ

Glomerulonephritis (GN) เป็นโรคที่มีการอักเสบของหลอดเลือดฝอยเล็กๆ (glomeruli) ในเนื้อไตบริเวณ cortex แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ดังนี้

1. **Primary GN** ไม่มีสาเหตุ พยาธิสภาพเกิดการอักเสบเริ่มต้นเฉพาะที่ไต

2. **Secondary GN** มีสาเหตุจากโรคอื่นจึงพบอาการในระบบอื่นๆ นอกเหนือจากการอักเสบที่ไต เช่นโรค systemic lupus erythematosus (SLE), โรคติดเชื้อ เช่น hepatitis B, hepatitis C, HIV มะเร็ง และยา เป็นต้น

Clinical Syndrome of GN

1. **Asymptomatic proteinuria** คือ ภาวะที่ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะโดยไม่มีอาการ ไม่มีความดันโลหิตสูง (ยกเว้นมีโรคประจำตัวเป็น essential hypertension อยู่เดิม) ไม่บวม การทำงานของไตปกติ แบ่งเป็น

- *Transient proteinuria* พบได้ชั่วคราวในบางภาวะ เช่น การออกกำลังกายหนัก มีไข้ ชัก หัวใจล้มเหลว
- *Orthostatic proteinuria* หรือ *postural proteinuria* คือ ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะในท่า upright ซึ่ง 2 กลุ่มนี้มักไม่อันตราย ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะไม่เกิน 1-2 กรัมต่อวัน
- *Persistent proteinuria* เป็น pathological proteinuria คือ มีรอยโรคที่ glomerulus จริง ในกรณีที่ไม่มีอาการมักพบในระยะแรกของโรคหรือเป็นโรคที่มีความรุนแรงไม่มาก เช่น ระยะแรกของ nephrotic syndrome, secondary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) หรือพบร่วมกับเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ เช่น IgA nephropathy ระยะแรกของ Alport syndrome เป็นต้น

2. **Asymptomatic hematuria** หลังจากการแยกว่าไม่ได้เป็นการปนเปื้อนเม็ดเลือดแดงจากระบบสืบพันธุ์ในผู้หญิง เช่น ประจำเดือน มะเร็งปากมดลูก หรือโรคทางศัลยกรรมต่างๆ เช่น นิ่วในทางเดินปัสสาวะ มะเร็งในกระเพาะปัสสาวะ โรคของต่อมลูกหมาก เป็นต้น ซึ่งลักษณะของเม็ดเลือดแดงที่ตรวจพบมีรูปร่างปกติเรียกว่า isomorphic red blood cell (RBC) สำหรับโรคของ glomerulus เม็ดเลือดแดงที่หลุดลอดผ่าน glomerular capillary basement membrane จะทำให้เม็ดเลือดแดงมีขนาดและรูปร่างที่ผิดปกติ เมื่อตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ที่มี phase contrast เรียกว่า dysmorphic RBC ซึ่งกรณีที่ตรวจพบโดยไม่มีอาการในโรค glomerulus เช่น thin basement membrane disease (TBM), IgA nephropathy และระยะแรกของ Alport syndrome เป็นต้น อาจพบร่วมกับ subnephrotic range proteinuria ได้

3. **Nephrotic syndrome (NS)** คือ กลุ่มอาการที่ประกอบไปด้วย

- Nephrotic range proteinuria > 3-3.5 กรัมต่อวัน (สำหรับเด็กโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 40 มก./เมตร^2/ชม.) ร่วมกับ
- Hypoalbuminemia ระดับแอลบูมินในเลือด < 3 กรัม/ดล.
- Lipiduria ตรวจปัสสาวะพบ oval fat body (OVF) หรือ fatty cast
- อาการบวมพบได้เป็นส่วนใหญ่
- ไขมันในเลือดสูงโดยเฉพาะ primary NS

โรคในกลุ่มนี้ ได้แก่ โรค 1o และ 2o minimal change disease (MCD), 1o/2oFSGS, 1o/2o membranous nephropathy (MN), diabetic nephropathy และ amyloidosis เป็นต้น

4. **Nephritis syndrome** คือ ตรวจพบ dysmorphic RBC ในปัสสาวะ มักพบความดันโลหิตสูง หรืออาจมีการทำงานของไตลดลง ร่วมด้วย เช่น IgA nephropathy, lupus nephritis, Alport syndrome, pauci-immune glomerulonephritis (GN), anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) หรือ Goodpasture syndrome สำหรับกรณีเป็นทันทีทันใด มีปัสสาวะออกน้อย หอบเหนื่อย (pulmonary edema จากภาวะน้ำและเกลือเกิน) ความดันโลหิตสูง เรียกว่า acute nephritic syndrome โรคที่เป็น prototype คือ post-infectious GN

5. **Nephrotic nephritis syndrome** เป็นกลุ่มอาการที่มีอาการของ NS ร่วมกับ nephritis พบในโรค membra-

noproliferative GN (MPGN), lupus nephritis, fibrillary GN, immunotactoid GN และใน IgA nephropathy บางรายได้

6. **Rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN)** คือ โรคของ glomerulus ที่มีการทำงานของไตลดลงในระยะเวลาเป็นสัปดาห์ถึง 2-3 เดือน โดยมีพยาธิสภาพเป็น crescent ที่ไต ≥ ร้อยละ 50 พบใน 3 กลุ่มโรคคือ

- Immune complex GN (lupus nephritis, IgA nephropathy, MPGN, atypical presentation ของ post-infectious GN)
- Pauci-immune GN
- Anti-GBM disease

การตรวจปัสสาวะในกลุ่มนี้จะพบ telescopic urine sediment มีองค์ประกอบ 3 อย่างคือ nephrotic (proteinuria, OVF, fatty cast), nephritis (dysmorphic RBC, RBC cast) และ renal failure (broad cast) อย่างไรก็ตามภาวะ RPGN อาจตรวจไม่พบ telescopic urine sediment ก็ได้

7. **Chronic glomerulonephritis (CGN)** มีอาการบวมๆ ยุบๆ เป็นๆ หายๆ มานาน มักมีความดันโลหิตสูง การทำงานของไตลดลง > 3 เดือน ส่วนใหญ่ไตมีขนาดเล็ก พบในโรค IgA nephropathy และโรค glomerulus ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือรักษาไม่ได้ เช่น Alport syndrome, refractory NS (membranous nephropathy-MN, FSGS, deposit disease เช่น amyloidosis, light chain deposit disease) และ MPGN เป็นต้น

ในบทความนี้จะกล่าวถึงโรค GN ที่พบบ่อยโดยสังเขป และเน้นเฉพาะการรักษาในผู้ใหญ่เท่านั้น

Minimal Change Disease (MCD)

ระบาดวิทยาและอาการทางคลินิก

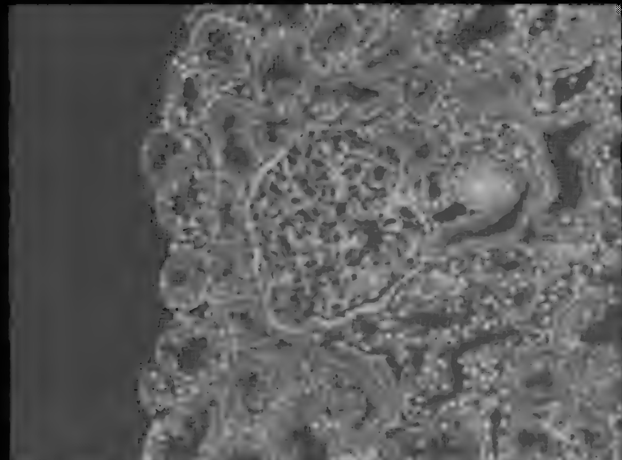
- เป็น primary NS ที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก โดยร้อยละ 90 อายุ < 10 ปี
- พบได้ร้อยละ 10-15 ของ primary NS ในผู้ใหญ่
- อยู่ในกลุ่มอาการ NS ที่มี onset เร็ว การทำงานของไตจะปกติ ยกเว้นในผู้สูงอายุอาจพบ acute kidney injury (AKI) ร่วมด้วยได้ นอกจากนี้ในผู้ใหญ่จะมีความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 40) และพบ microscopic hematuria (ร้อยละ 30) ได้
- กรณี secondary MCD มีสาเหตุดังต่อไปนี้ มะเร็ง (Hodgkin lymphoma, thymoma), ยา (NSAID, lithium, bisphosphonate, interferon), atopy/eczema เป็นต้น
- ในผู้ใหญ่มีโอกาสเป็นซ้ำร้อยละ 15, steroid resistance ร้อยละ 25 (วินิจฉัยเมื่อไม่ตอบสนองต่อคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง นาน 16 สัปดาห์)

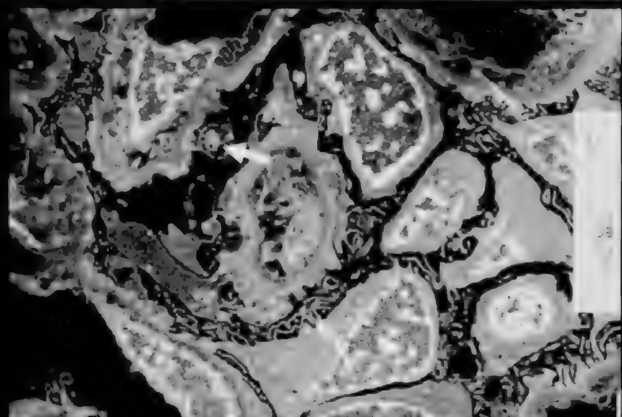
พยาธิกำเนิดของ Primary MCD

- ผ่านทาง T-cell mediated cytokine ทำให้เกิด podocyte injury และมี foot process effacement ทำให้เกิด proteinuria

พยาธิวิทยา

- ลักษณะชิ้นเนื้อไตทางกล้องจุลทรรศน์มีลักษณะปกติ หรืออาจพบแค่ mild mesangial proliferation ย้อมไม่ติด immune complex แต่พบ diffuse foot process effacement จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (**ภาพที่ 41.1**)





ภาพที่ 41.1 ลักษณะชิ้นเนื้อไตของ minimal change disease ภาพกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแสดง diffuse foot process effacement (ลูกศร)

• หากย้อมพบ IgM จะเรียกว่า IgM nephropathy ซึ่งพบได้บ่อยในประเทศไทย อาการ การดำเนินโรคและการรักษาเหมือน MCD แตกต่างจากรายงานในบางประเทศที่พบว่า IgM nephropathy มีอาการรุนแรงและไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา

การรักษา Primary MCD

1. Prednisolone 1 มก./กก./วัน หรือ 2 มก./กก. วันเว้นวัน ลดขนาดลงเมื่ออาการดีขึ้น มักหยุดยาได้ภายใน 3-4 เดือน

2. Steroid dependence (ไม่สามารถหยุดยาได้ หรือโรคกำเริบเมื่อหยุดยาภายใน 2 สัปดาห์) หรือ relapse บ่อย (โรคกำเริบอย่างน้อย 2 ครั้งใน 6 เดือนหลังหยุดยา) พิจารณาให้ cyclophosphamide 1-2 มก./กก./วัน ร่วมด้วยนาน 3 เดือน

3. Steroid resistant พิจารณาให้ calcineurin inhibitor หรือ mycophenolate mofietil ร่วมด้วย

Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS)

ระบาดวิทยาและอาการทางคลินิก

• เป็น primary NS ที่พบบ่อยที่สุดอันดับ 1 หรือ 2 ในผู้ใหญ่ ขึ้นอยู่กับเชื้อชาติ พบมากในคนผิวดำและฮิสแปนิก

• Primary FSGS อาการ NS มักรุนแรง onset เร็ว พบ microscopic hematuria ได้ร้อยละ 50, ความดันโลหิตสูงร้อยละ 60 และการทำงานของไตลดลงร้อยละ 25-50 พยากรณ์โรคขึ้นกับการตอบสนองต่อยากดภูมิคุ้มกัน steroid resistant พบได้ร้อยละ 50 หากไม่ตอบสนองต่อยาพบว่า 10-year renal survival เพียงร้อยละ 40

• Secondary FSGS อาการมักไม่รุนแรง proteinuria น้อยกว่า primary FSGS และ onset ของโรคช้ากว่า ไม่ตอบสนองต่อยากดภูมิคุ้มกัน แต่พยากรณ์โรคโดยรวมดีกว่า primary FSGS

• สาเหตุของ secondary FSGS ได้แก่ โรคหรือภาวะที่ทำให้มี glomerular hyperfiltration แบ่งเป็น 1) มีเนฟรอนน้อยตั้งแต่กำเนิด เช่น น้ำหนักตัวแรกคลอดน้อย, renal dysplasia หรือ 2) เนฟรอนลดลงภายหลัง เช่น reflux nephropathy, diabetic nephropathy, ยาและสารพิษ (pamidronate, lithium, interferon, heroin), โรคติดเชื้อ (HIV, CMV, parvovirus B19), podocyte gene disorder (nephrin, podocin, INF2, alpha actinin4, CD2AP, WT1, TRPC6) เป็นต้น

พยาธิกำเนิด Primary FSGS

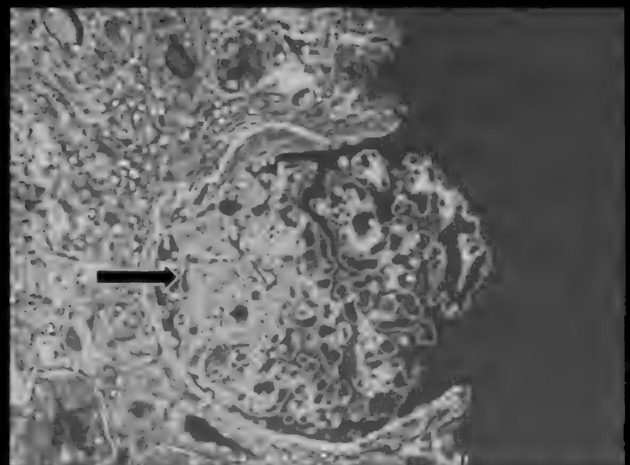
• เชื่อว่าเกิดจากมี circulating permeablility factor ทำให้เกิด podocyte number ลดลง และ podocyte injury มี foot process effacement ทำให้เกิด proteinuria

พยาธิวิทยา

• Focal หมายถึง มีจำนวน glomeruli ที่ผิดปกติ < ร้อยละ 50 ของ glomeruli ทั้งหมดในชิ้นเนื้อ ส่วน segmental หมายถึงใน glomerulus หน่วยนั้นๆ มี sclerosis (scar) < ร้อยละ 50 ดังนั้นชิ้นเนื้อที่เพียงพอต่อการวินิจฉัย FSGS จึงต้องมี glomeruli > 20-25 หน่วยและควรลึกถึงบริเวณ corticomedullary junction

• ลักษณะชิ้นเนื้อ ภายใน capillary lumen เห็น acellular matrix-like material อยู่เป็น segment หลังจากนั้นจะเป็น scar ส่วน tubulointerstial มักมี fibrosis และ atrophy ย้อมไม่พบอิมมูนคอมเพล็กซ์ยกเว้นบริเวณที่เป็น scar มักย้อมติด IgM, complement C3 และไฟบรินได้ หากบริเวณส่วนที่ดีย้อมติด strong IgM เรียกว่า IgM with segmental sclerosis ส่วนกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบ diffuse foot process effacement

• สามารถแบ่งพยาธิสภาพออกเป็น 5 แบบ คือ tip variant (segmental sclerosis อยู่ตรงข้ามกับ hilar pole), perihilar variant, cellular variant, collapsing variant และ not otherwise specified variant



ภาพที่ 41.2 ลักษณะชิ้นเนื้อไตของ focal segmental glomerulosclerosis

Nephrol

การรักษา Primary FSGS

1. Prednisolone 1 มก./กก./วัน หรือ 2 มก./กก. วันเว้นวัน ลดขนาดลงเมื่ออาการดีขึ้น มักใช้เวลานานกว่า MCD

2. Steroid resistant ให้ calcineurin inhibitor หรือ mycophenolate mofietil ร่วมด้วย

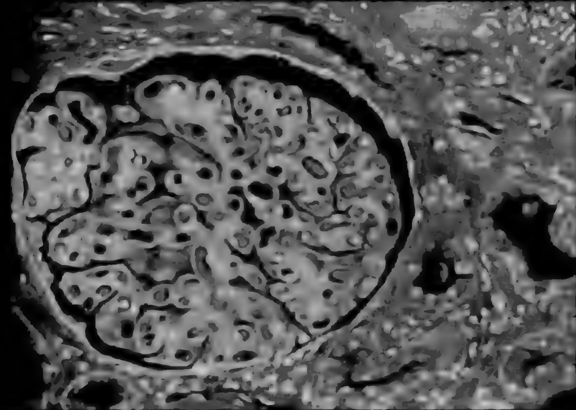
Membranous Nephropathy (MN)

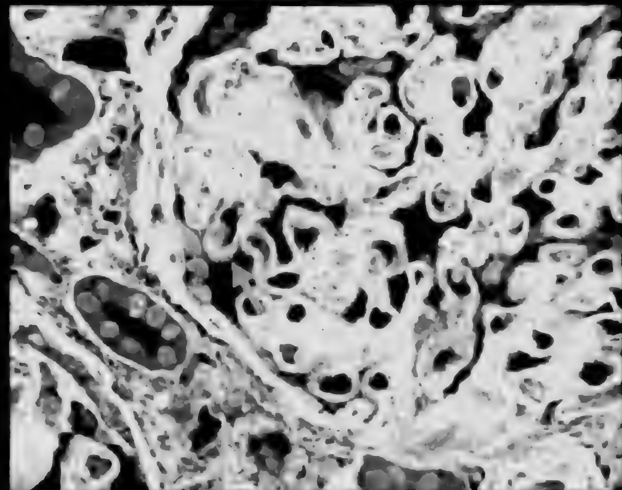
ระบาดวิทยาและอาการทางคลินิก

- เป็น primary NS ที่พบบ่อยที่สุดอันดับ 1 หรือ 2 ในผู้ใหญ่ ขึ้นอยู่กับเชื้อชาติ พบมากในคนขาว และ ผู้สูงอายุ
- Gradual onset NS พบ microscopic hematuria ร้อยละ 50 มักไม่พบความดันโลหิตสูง การทำงานของไตมักปกติ
- Secondary MN มีสาเหตุดังต่อไปนี้ มะเร็ง (ปอด, ลำไส้, เรคตัม, กระเพาะอาหาร, เต้านม, ไต, melanoma, ลิวคีเมีย, ลิมโฟมา), โรคติดเชื้อ (ไวรัสตับอักเสบบีและซี, ซิฟิลิส, มาลาเรีย, schistosomiasis, filariasis, เรื้อน, วัณโรค), ยา (NSAID, gold, D-pennicillamine, captopril, lithium, mercury), โรคออโตอิมมูน (SLE [lupus nephritis class V], ข้ออักเสบรูมาตอยด์, MCTD, Graves' disease, Hashimoto thyroiditis, dermatomyositis)
- การดำเนินโรคใน primary MN พบว่า 1 ใน 3 สามารถหายเองได้, 1 ใน 3 ตอบสนองต่อยาและ 1 ใน 3 ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
- แบ่ง primary MN ตามความเสี่ยงเป็น 3 กลุ่ม เพื่อวางแผนการรักษา ดังนี้
  - Low risk: proteinuria < 4 กรัม/วัน, การทำงานของไตปกติ
  - Intermediate risk: proteinuria 4-8 กรัม/วัน, การทำงานของไตปกติ
  - High risk: proteinuria > 8 กรัม/วันหรือการทำงานของไตลดลง

พยาธิกำเนิด Primary MN

- กลไกการเกิดโรคผ่านทางอิมมูนคอมเพล็กซ์ที่อยู่ในชั้น subepithelium โดยเชื่อว่าเป็นแบบ in situ และมีแอนติเจนเป้าหมายเป็น specific podocyte antigen ซึ่งปัจจุบันที่ตรวจพบมากขึ้น คือ M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) โดยพบมีรายงานใน primary MN ร้อยละ 40-80 นอกนั้นมีรายงานบ้างเพียงเล็กน้อย ได้แก่ neutral endopeptidase





ภาพที่ 41.3 ลักษณะชิ้นเนื้อไตของ membranous nephropathy ภาพกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแสดง spike formation (ลูกศร)

พยาธิวิทยา

- ลักษณะชิ้นเนื้อไตจากกล้องจุลทรรศน์พบ glomerular capillary wall หนาตัวขึ้น เมื่อย้อม silver methenamine พบลักษณะ spike formation คือ มีการสร้าง basement membrane ใหม่ยื่นแทรกไปในอิมมูนคอมเพล็กซ์ ย้อมอิมมูนคอมเพล็กซ์ติด IgG กับ C3 (ถ้าเป็น secondary MN จาก SLE จะติด full house คือ ติดหลายชนิด ทั้ง IgG, IgM, IgA, C3 และ C4) ส่วนกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนจะพบ electron dense deposit (EDD) ที่ subepithelium

การรักษา Primary MN

แบ่งตามความเสี่ยง (**ตารางที่ 41.1**) อย่างไรก็ตาม หาก creatinine > 3.5 มก./ดล. ร่วมกับขนาดไตเล็กไม่ควรให้ยากดภูมิคุ้มกัน กรณีให้ prednisolone และ cyclo-

ตารางที่ 41.1 การรักษา membranous nephropathy ตามความเสี่ยง

Risk	Management
Low	รักษาตามอาการ 6 เดือน
Intermediate	• ลดบวม: ลดเค็ม, ยาขับปัสสาวะ • ลดความดันโลหิต • ลด proteinuria: ACEI หรือ ARB • ลดไขมัน • หยุดสูบบุหรี่ ถ้ายังมี NS ให้เริ่มยากดภูมิคุ้มกัน: prednisolone + cyclophosphamide หรือ calcineurin inhibitor
High	รักษาตามอาการ 3 เดือน ยกเว้นการทำงานของไตไม่ดีอาจพิจารณาเริ่มยาเร็วขึ้น

phosphamide หรือ calcineurin inhibitor ไม่ได้ผลอาจพิจารณา mycophenolate mofietil หรือ anti-CD 20 (rituximab)

Membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN)

ระบาดวิทยาและอาการทางคลินิก

• เป็น primary NS ที่พบได้ค่อนข้างน้อย ประมาณร้อยละ 4 และ 7 ของ primary NS ในเด็กและผู้ใหญ่ตามลำดับ primary MPGN มักพบในช่วงอายุ 8-16 ปี ส่วน secondary พบได้ทุกช่วงอายุขึ้นอยู่กับสาเหตุ

• อาการแสดงเป็นแบบ nephrotic nephrits syndrome

• Secondary MPGN มีสาเหตุได้หลายสาเหตุ เช่น โรคออโตอิมมูน (SLE-lupus nephritis class IV, MCTD, scleroderma, Sjogren's syndrome), โรคติดเชื้อ (ไวรัสตับอักเสบบีและซี, เอชไอวี, infective endocarditis, shunt nephritis), โรคมะเร็ง (ลิวคีเมีย, ลิมโฟมา, มะเร็งปอด), Heredo-familial disorder (factor H antibody, factor H deficiency, complement deficiency), chronic thrombotic microangiopathy (drug-induced TMA, radiation nephritis) เป็นต้น

• สำหรับ MPGN เป็นคำเรียกจากลักษณะพยาธิสภาพที่ตรวจพบจากกล้องจุลทรรศน์ ซึ่งการแบ่งแบบเก่าจะแบ่งตามการตรวจพบ electron dense deposit ที่ตำแหน่งใดจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน แบ่งเป็น 3 ชนิด คือ

- *MPGN type I* พบ EDD ที่บริเวณชั้น subendothelium เป็นหลัก
- *MPGN type II* หรือ *dense deposit disease (DDD)* พบ EDD ที่มีลักษณะเป็น ribbon band ในชั้น lamina densa ของ glomerular capillary wall (intramembranous)
- *MPGN type III* พบ EDD ที่ชั้น subepithelium เด่นกว่า subendothelium

• การพยากรณ์โรค ใน primary MPGN มักไม่ค่อยดีเนื่องจากไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา

พยาธิกำเนิด MPGN

• ปัจจุบันมีการแบ่งชนิดของ MPGN ใหม่ตามพยาธิกำเนิดและพยาธิสภาพที่ตรวจพบจากการย้อม immunofluorescence (IF) ได้ 3 ชนิด ดังนี้

- *Immune complex-mediated MPGN (Ig+C3+)* พบการติดอิมมูโนโกลบูลินจากผลการย้อม IF ร่วมกับการย้อมติด C3 (และ C4) ที่บริเวณ capillary wall เนื่องจากมีการกระตุ้นคอมพลิเมนท์ผ่านทาง classical pathway โดยมีการแบ่งกลุ่มต่อโดยดูว่าอิมมูโนโกลบูลินนั้นเป็น monoclonal (เช่น monoclonal IgG heavy chain, light chain หรือ heavy/light chain disease) หรือ polyclonal IgG (เช่น ที่พบในโรค lupus nephritis, hepatitis C infection) ส่วน mixed essential (IgG/IgM) cryoglobulinemic MPGN จะเป็นแบบผสม คือประกอบด้วย IgG แบบ polyclonal, IgM แบบ monoclonal (κ) ร่วมกับแอนติบอดีต่อ IgG (rheumatoid factor) ฉะนั้นถ้าพบว่าเป็น immune complex-mediated MPGN ก็ควรมีการส่งตรวจหรือหาสาเหตุโรคทางด้านโรคติดเชื้อ, โรคออโตอิมมูนและ monoclonal gammopathy รวมทั้ง cryoglobulin เพิ่มเติม
- *Complement-mediated MPGN (C3 glomerulopathy, C3G) (Ig-C3+)* ผล IF พบมีการติด C3 เด่น แต่ย้อมไม่ติดอิมมูโนโกลบูลินหรือติดเพียงประปรายก็ควรส่งตรวจเพิ่มเติมทางด้าน alternative pathway ของคอมพลิเมนท์ต่อไป โรคในกลุ่มนี้แบ่งเป็น 2 ชนิดคือ ตรวจพบ C3 ติดแบบ DDD เดิม และ C3 glomerulonephritis (C3-GN; ย้อมไม่พบ intramembranous EDD แต่พบ subendothelial EDD คล้ายกับที่พบในโรค MPGN type I เดิม) ซึ่งการแบ่งแบบใหม่นี้ให้ความสำคัญกับ

ความผิดปกติของการควบคุมระบบคอมพลิเมนท์ว่าทำให้เกิดพยาธิสภาพกลุ่มนี้ เช่น การเกิด unregulated C3 conversion ซึ่งมักเกิดจาก complement factor H (CfH) deficiency โดยอาจเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมหรือเกิดขึ้นภายหลัง (hereditary or acquired) ก็ได้

- *MPGN not related to complement or immune complex (Ig-C3-)* ผล IF ไม่ติดทั้งอิมมูโนโกลบูลินและคอมพลิเมนท์ เมื่อดูกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนก็ไม่พบ EDD โรคในกลุ่มนี้ได้แก่ chronic thrombotic microangiopathy (TMA), healing phase TTP/HUS, antiphospholipid antibody syndrome, drug-induced TMA, nephropathy-associated with BM transplantation, radiation nephritis, malignant hypertension, transplant glomerulopathy

- โรคกลุ่ม immune complex-mediated MPGN มักพบในผู้ใหญ่ในขณะที่โรคกลุ่ม complement-mediated MPGN มักพบในเด็กและวัยรุ่นซึ่งสาเหตุมักเกิดจากการกลายพันธุ์ในโปรตีนที่ควบคุมคอมพลิเมนท์แต่ก็พบในผู้ใหญ่ได้โดยเกิดจากมีออโตแอนติบอดีต่อโปรตีนที่ควบคุมคอมพลิเมนท์ การตรวจเพิ่มเติมทางด้าน alternative pathway ประกอบด้วยการวัดระดับ serum MAC, alternative pathway functional assay และ hemolytic complement assay โดยถ้าผลตรวจคัดกรองเบื้องต้นพบว่ามีความผิดปกติก็ควรส่งวิเคราะห์ทางพันธุกรรมและ ELISA เพิ่มเติมเพื่อดูว่ามีออโตแอนติบอดีต่อโปรตีนที่ควบคุมคอมพลิเมนท์หรือไม่

พยาธิวิทยา

- ลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์อาจพบแค่ mild mesangial hypercellularity หรือเป็นแบบ MPGN ก็ได้ คือ glomerular capillary wall หนาตัวขึ้นทั่วไปร่วมกับมี hypercellularity ของ glomeruli (endocapillary proliferation, mesangial proliferation) มีการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวซึ่งประกอบด้วยแมคโครฟาจและโมโนไซต์ มีการขยายตัวออกของ mesangial matrix จึงทำให้เห็นเป็นลักษณะ lobulation การย้อม IF จะติด C3 หรืออิมมูโนโกลบูลิน หรือไม่ติดเลยขึ้นอยู่กับพยาธิกำเนิดดังกล่าวไปแล้ว



ภาพที่ 41.4 ลักษณะชิ้นเนื้อไตของ MPGN

การรักษา Primary MPGN

รักษาด้วย prednisolone ร่วมกับ cyclophosphamide หรือ mycophenolate mofietil ในรายที่มี nephrotic syndrome และมีการทำงานของไตแย่ลง

Lupus Nephritis

ระบาดวิทยา

- ไตเป็นอวัยวะที่มีการอักเสบได้บ่อยในโรค SLE พบได้ถึงร้อยละ 50-73 ถ้านำปัสสาวะผู้ป่วย SLE มาตรวจจะพบความผิดปกติได้ร้อยละ 50 ในครั้งแรกที่วินิจฉัย SLE เมื่อติดตามผู้ป่วยต่อไปจะพบความผิดปรกติเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 75 โดยจะพบ proteinuria ร้อยละ 80 ขณะที่ nephritis และ/หรือ pyuria พบร้อยละ 40 แต่ถ้าตรวจชิ้นเนื้อไตผู้ป่วย SLE ทุกรายจะพบความผิดปกติทางไตได้กว่าร้อยละ 90
- ข้อบ่งชี้ในการตรวจชิ้นเนื้อไตในโรค SLE
  - ยังไม่ครบเกณฑ์การวินิจฉัยโรค SLE
  - ประเมินความรุนแรงของภาวะไตอักเสบเพื่อวางแผนการรักษา
  - Acute kidney injury ที่หาสาเหตุไม่ได้

พยาธิกำเนิด

ยังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าเกิดจากการความผิดปรกติของระบบภูมิคุ้มกันโดยมีการผลิตอิมมูโนโกลบูลินที่ก่อโรค เช่น antinuclear antibody, antinucleosomal antibody และ antiphospholipid antibody เป็นต้น ทำให้เกิดการอักเสบของอวัยวะต่างๆ

พยาธิวิทยา

ชนิดของ LN แบ่งตาม ISN/RPS 2003 ได้ 6 ชนิด ดังนี้

• **Class I minimal mesangial LN** คือ ดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ไม่พบความผิดปรกติแต่พบ immune deposit จากการย้อม IF และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน

• **Class II mesangial proliferative** ตรวจพบ mesangial hypercellularity ด้วยกล้องจุลทรรศน์และ mesangial immune deposit โดย IF และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน

• **Class III focal LN** ตรวจพบ endocapillary proliferation น้อยกว่าร้อยละ 50 ของจำนวน glomeruli ทั้งหมดที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อเมื่อดูในกล้องจุลทรรศน์ร่วมกับพบ diffuse mesangial และ focal subendothelial immune deposit ใน IF และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน

• **Class IV diffuse LN** ลักษณะที่ตรวจพบทางพยาธิวิทยาเหมือน class III แต่จะพบมากกว่าร้อยละ 50 ของจำนวน glomeruli ทั้งหมด

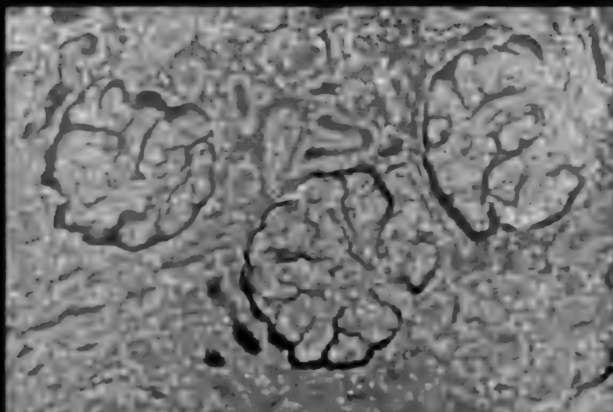
• **Class V membranous LN** ในกล้องจุลทรรศน์จะตรวจพบ GBM หนาตัวขึ้น ร่วมกับพบ subepithelial immune deposit ใน IF และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน

• **Class VI advanced sclerosing LN** มากกว่าร้อยละ 90 ของ glomeruli ทั้งหมดเป็น global sclerosis ยากที่จะวินิจฉัยว่าเป็น LN เนื่องจากไม่สามารถแปลผลการตรวจ immune deposit ใน global sclerosis

Immune deposit ใน LN ที่ตรวจพบด้วยการย้อม IF หรือกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนมักพบเกือบทุกชนิดดังต่อไปนี้ IgG, M, A, complement C3, C4, C1q นิยมเรียกว่า "full house staining"

การรักษา

• แสดงในตารางที่ 41.2



ภาพที่ 41.5 ลักษณะชิ้นเนื้อไตของ lupus nephritis type IV

IgA Nephropathy

ระบาดวิทยาและอาการทางคลินิก

• Primary IgA nephropathy เป็น primary glomerulonephritis ที่พบได้บ่อยที่สุดในโลก

- ร้อยละ 40-50 มีประวัติ gross hematuria อาจเกิดพร้อมกับการติดเชื้อทางเดินหายใจ
- ร้อยละ 30-40 มีแต่ microscopic hematuria
- < ร้อยละ 10 มีอาการของ NS, RPGN
- ส่วนน้อยมากมีไตวายเฉียบพลันจาก ATN
- ร้อยละ 50 ดำเนินโรคเป็นไตวายเรื้อรังได้

• Secondary IgA nephropathy เช่น Henoch-Schönlein purpura (เป็น systemic vasculitis ร่วมกับมี IgA nephropathy), ตับแข็ง, Berger disease, inflammatory bowel disease, เอชไอวี เป็นต้น

พยาธิกำเนิด

• เกิดได้จากหลายปัจจัยโดยเริ่มต้นมี circulating galactose-deficient IgA1 (Gd-IgA1) เพิ่มขึ้นเนื่องจากความผิดปกติทางพันธุกรรมร่วมกับมี mis-trafficking ของ B cell จากเยื่อบุเข้าสู่ systemic ต่อมามี IgA หรือ IgG ไปจับกับ Gd-IgA1 เกิดเป็นอิมมูนคอมเพล็กซ์ซึ่งอาจเกิดในกระแสเลือดหรือเป็น in situ ก็ได้ทำให้เกิดการอักเสบของ glomeruli ผ่านทางกระบวนการคอมพลิเมนท์

พยาธิวิทยา

• พบ mesangial hypercellularity มี segmental sclerosis ได้บ่อย อาจมี crescentic formation แสดงถึงการอักเสบรุนแรง IF และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบ IgA deposit

การรักษา Primary IgA Nephropathy

1. Isolated hematuria การทำงานของไตปรกติ proteinuria < 500 มก./วัน ไม่จำเป็นต้องรักษา

2. การทำงานของไตปรกติหรือลดลงเล็กน้อย proteinuria > 0.5-1 กรัม/วัน ให้การรักษาแบบชะลอการเสื่อมของไตโดย

• ควบคุมความดันโลหิตโดยใช้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB เป็นหลักโดยควบคุมความดันไม่เกิน 130/80 มม.ปรอท

• ลด proteinuria ให้น้อยกว่า 0.5-1 กรัม/วัน ด้วย

ตารางที่ 41.2 การรักษา lupus nephritis แต่ละชนิด

ชนิด	อาการ	การรักษา
1. Minimal mesangial LN	ไม่มีอาการ	-
2. Mesangial proliferative LN (ร้อยละ 5)	ส่วนใหญ่ไม่มีอาการ อาจมีความดันโลหิตสูงได้บ้าง ตรวจพบ proteinuria มักไม่เกิน 1 กรัม/วัน พบ microscopic hematuria ได้ การทำงานของไตปกติ	ในรายที่ proteinuria >1 กรัม/วัน ให้ prednisolone 0.2-0.5 มก./กก./วัน ลดขนาดจนหยุดยาเมื่อตอบสนองต่อการรักษา
3. Focal LN (ร้อยละ 15)	มักพบความดันโลหิตสูง บวม มี proteinuria และ microscopic hematuria การทำงานของไตอาจลดลงได้ รายที่รุนแรงเป็น RPGN ได้	**Induction (3-6 เดือน):** Prednisolone 0.5-1 มก./กก./วัน ร่วมกับยากดภูมิตัวที่สอง (IV cyclophosphamide หรือ mycophenolate) **Maintenance:** Prednisolone 5-7.5 มก./วัน ร่วมกับยากดภูมิตัวที่สอง (azathioprine 1-2 มก./กก./วัน หรือ mycophenolate)
4. Diffuse LN (ร้อยละ 50-60)	มักพบความดันโลหิตสูง บวม มี proteinuria และ microscopic hematuria การทำงานของไตอาจลดลงได้ รายที่รุนแรงเป็น RPGN ได้	**Induction (3-6 เดือน):** Prednisolone 0.5-1 มก./กก./วัน ร่วมกับยากดภูมิตัวที่สอง (IV cyclophosphamide หรือ mycophenolate) **Maintenance:** Prednisolone 5-7.5 มก./วัน ร่วมกับยากดภูมิตัวที่สอง (azathioprine 1-2 มก./กก./วัน หรือ mycophenolate) RPGN: pulse methylprednisolone 0.5-1 กรัม/วัน 3 วัน + pulse IV cyclophosphamide
5. Membranous LN (ร้อยละ 10-15)	มักมีอาการบวมมาก ส่วนใหญ่ proteinuria >3 กรัม/วัน อาจพบ microscopic hematuria ได้ อาจมีความดันโลหิตสูง ส่วนใหญ่การทำงานของไตปกติ	Proteinuria < 3 กรัม/วัน ให้ ACEI หรือ ARB และติดตามอย่างใกล้ชิด Proteinuria > 3 กรัม/วัน ให้ prednisolone 0.5-1 มก./กก./วัน ร่วมกับยากดภูมิตัวที่สอง (cyclophosphamide หรือ calcineurin inhibitor หรือ mycophenolate หรือ azathioprine)
6. Advance sclerotic LN (ร้อยละ 2-3)	อาการบวมๆ ยุบๆ ความดันโลหิตสูง ตรวจไม่พบ active urine sediment อาจมี proteinuria ได้ มักไม่เกิน 1-2 กรัม/วัน (fixed proteinuria)	ลดขนาดยากดภูมิจนหยุดยา ร่วมกับรักษาประคับประคอง ชะลอการเสื่อมของไต จำกัดเค็ม, คุมความดันโลหิต < 140/90 มม.ปรอท ควบคุมดุลย์อิเล็กโตรไลต์ กรด-ด่าง และแคลเซียม-ฟอสเฟต

ยา ACEI หรือ ARB

- รักษาภาวะไขมันในเลือดสูง
- จำกัดอาหารเค็ม
- งดสูบบุหรี่
- อาจพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกัน pulse methylprednisolone 1 กรัมทางหลอดเลือดดำ 3 วัน เดือนเว้นเดือน รวม 3 ครั้ง ร่วมกับรับประทาน prednisolone 0.5 มก./กก. วันเว้นวัน จนครบ 6 เดือน

3. การทำงานของไตไม่ดี มี nephrotic range proteinuria ทั้งที่ได้ยา ACEI หรือ ARB อยู่แล้ว ผลตรวจทางพยาธิวิทยามีการอักเสบเพิ่มขึ้นโดยการเปลี่ยนแปลงแบบเรื้อรังยังเพิ่มไม่มากนักอาจพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกัน prednisolone ร่วมกับ cyclophosphamide 3 เดือนแล้วเปลี่ยนเป็น azathioprine

4. อาการ NS ชัดเจน ผลชิ้นเนื้อมี diffuse foot process effacement ให้การรักษาเหมือน minimal change disease

5. RPGN การรักษาคล้าย RPGN จาก lupus nephritis โดยให้ pulse methylprednisolone 500-1,000 มก./วัน 3 วัน ต่อด้วย prednisolone 0.5 มก./กก./วัน ร่วมกับ cyclophosphamide 0.5-1 กรัม/พื้นที่ผิวกายฉีดทางหลอดเลือดดำทุก 1 เดือน หรือ cyclophosphamide 1-2 มก./กก./วัน รับประทานแทนรูปฉีด ถ้าตอบสนองต่อการรักษาจึงลด prednisolone ลงเหลือ 5-7.5 มก./วัน และเปลี่ยน cyclophosphamide เป็น azathioprine 1-2 มก./กก./วัน จนโรคสงบ 1-2 ปี จึงหยุดยา ควรติดตามดูการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเนื่องจากผลการรักษาไม่ดีเท่าใน LN อาจพิจารณาหยุดยาเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา

ANCA-associated Vasculitis

พยาธิกำเนิด

- มีปัจจัยก่อให้เกิดโรคได้จาก

- *พันธุกรรม* ตรวจพบสัมพันธ์ระหว่าง proteinase 3 (PR3)-ANCA กับ HLA-DP, PRTN3 และ SERPINA1 ขณะที่ myeloperoxidase (MPO)-ANCA สัมพันธ์กับ HLA-DQ

- *สิ่งแวดล้อม* เช่น การติดเชื้อ ยา และสารบางชนิด (slica)

- *ภูมิคุ้มกัน* เชื่อว่าการที่นิวโตรฟิลถูกนำด้วยภาวะบางอย่าง เช่น การติดเชื้อ ทำให้นิวโตรฟิลมีการแสดงแอนติเจน (PR3, MPO) มาที่ผิวเซลล์มากขึ้นร่วมกับความผิดปกติของ regular T cell ทำให้มีการกระตุ้น B cell ให้สร้าง ANCA มากขึ้น เมื่อจับกันเป็นอิมมูนคอมเพล็กซ์มีการกระตุ้นให้เกิดการอักเสบผ่านทาง alternative pathway ของระบบคอมพลิเมนท์ร่วมกับมี granulomatous formation และ necrotizing vasculitis เกิดขึ้นที่อวัยวะต่างๆ

Granulomatosis with Polyangiitis (GPA, Wegener Granulomatosis)

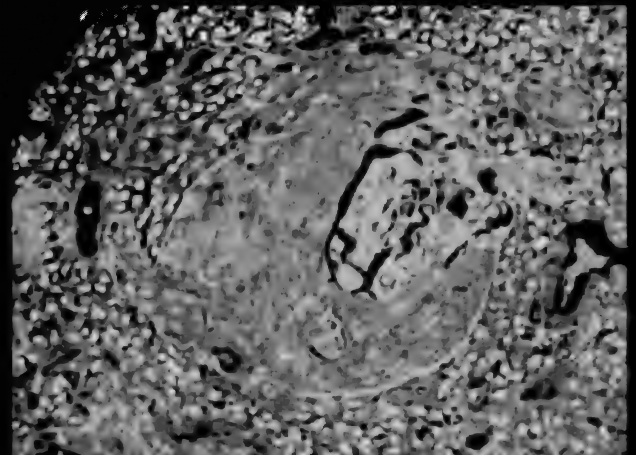
ระบาดวิทยาและอาการทางคลินิก

- พบได้ทุกช่วงอายุแต่พบมากช่วงอายุ 30-60 ปี ชายมากกว่าหญิงเล็กน้อย
- กลุ่มโรค ANCA-GN เป็นสาเหตุของ RPGN ในต่างประเทศร้อยละ 40 ในประเทศไทยไม่มีรายงานแน่ชัด แต่คาดว่าพบน้อยกว่า
- เป็น systemic small vessel vasculitis มีอาการในระบบต่างๆ
- อาการทางไต พบเป็น segmental necrotizing GN with crescentic formation, pyelonephritis, hydronephritis จาก vasculitis หรือ ureteral stenosis, papillary necrosis เป็นต้น

การวินิจฉัย

ถ้ามี 2 จาก 4 ข้อแรกต่อไปนี้มีความไวร้อยละ 88 ความจำเพาะร้อยละ 92

1. Oral, nasal inflammation
2. ภาพรังสีทรวงอก: nodule, infiltration, cavity
3. Nephritis urine sediment
4. Granulomatous inflammation จากชิ้นเนื้อหลอดเลือด
5. ANCA-positive ประมาณร้อยละ 90-95 โดยเป็น anti-proteinase 3 antibody (PR3) ร้อยละ 80-90 ที่เหลือเป็น anti-myeloperoxidase (MPO) สำหรับ renal-limited ANCA-GN ตรวจพบ ANCA-positive ร้อยละ 60-



ภาพที่ 41.6 ลักษณะชิ้นเนื้อไตของ Granulomatosis with polyangiitis แสดง cresent formation

90

การรักษา

1. Prednisolone 0.5-1 มก./กก./วัน ร่วมกับ oral cyclophosphamide 1-2 มก./กก./วัน นาน 3-6 เดือนจึงเปลี่ยนเป็น azathioprine 1-2 มก./กก./วัน ต่อ 12-18 เดือนหลังจากโรคสงบ

2. ถ้ามี major organ involvement เช่น lung hemorrhage, myocarditis หรือ RPGN ให้ pulse methylprednisolone 500-1,000 มก./วัน ร่วมด้วย 3 วัน

3. อาจพิจารณาทำ plasmapheresis ในรายที่มี anti-GBM disease ร่วมด้วยหรือมี severe lung hemorrhage หรือ creatinine > 5.7 มก./ดล.

4. กรณีมีอาการทางข้อเด่น ไม่มี organ involvement ที่อันตรายถึงชีวิตอาจให้ยา methotrexate แทน cyclophosphamide

Microscopic Polyangiitis (MPA)

ระบาดวิทยาและอาการทางคลินิก

- พบในชายมากกว่าหญิง ช่วงอายุที่พบบ่อยคือ 40-60 ปี
- อาการที่พบบ่อยที่สุด คือ ไข้ อ่อนเพลีย ผอมลงน้ำหนักลด และมีอาการตามระบบต่างๆ ของ systemic vasculitis
- อาการทางไต พบเป็น nephritonephrotic syndrome, RPGN
- อาจสัมพันธ์กับไวรัสตับอักเสบ ยาต้านไทรอยด์ (propylthiouracil), amphetamine, ant-GBM disease
- ตรวจพบ P-ANCA หรือ anti-MPO positive ได้ร้อยละ 50

การรักษา

เหมือน GPA คือ ให้ prednisolone ร่วมกับ cyclophosphamide ในระยะ induction และ maintenance ด้วย prednisolone กับ azathioprine

Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EPGA, Churg-Strauss Syndrome)

ระบาดวิทยาและอาการทางคลินิก

- Clinical triad

1. หอบหืด อาจเป็นอาการนำก่อนมี vasculitis ได้เป็นปี
2. Peripheral eosinophilia
3. Systemic vasculitis involving > 2 extrapulmonary organs

- อาการทั่วไป คือ ไข้ อ่อนเพลีย ผอมลงน้ำหนักลด ร่วมกับมีอาการในระบบต่างๆ ของ systemic vasculitis
- อาการทางไต คือ asymptomatic, nephritonephrotic, RPGN
- การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ESR สูง, leukocytosis, eosinophilia อาจสูงถึงร้อยละ 50 ของจำนวนเม็ดเลือดขาวทั้งหมด, P-ANCA หรือ anti-MPO positive ร้อยละ 40-70

การรักษา

1. รายที่อาการไม่รุนแรงพิจารณาให้ prednisolone 0.5-1 มก./กก./วัน ตัวเดียว

2. รายที่มีอาการรุนแรงรักษาเหมือน GPA คือ ให้ prednisolone ร่วมกับ cyclophosphamide ในระยะ induction และ maintaintenance ด้วย prednisolone กับ azathioprine ให้ pulse methylprednisolone เมื่อมี RPGN ร่วมด้วย

Goodpasture Syndrome

ระบาดวิทยาและอาการทางคลินิก

- ในต่างประเทศเป็นสาเหตุของ RPGN ร้อยละ 20 แต่พบน้อยมากในประเทศไทย
- Clinical triad

1. Proliferative crescentic GN
2. Pulmonary hemorrhage มักมีอาการรุนแรง
3. Positive anti-GBM antibody พบ > ร้อยละ 90

- อาการทั่วไป คือ ไข้ อ่อนเพลีย ผอมลงน้ำหนักลด รวมทั้งอาการต่างๆ ของ systemic vasculitis พบได้น้อยกว่าในโรค vasculitis อื่น
- อาการทางไต พบ RPGN ได้บ่อยและมักเป็นรุนแรง

พยาธิกำเนิด

- สาเหตุจากร่างกายสร้างภูมิต้านทานต่อ collagen type 4 สาย $\alpha 3$ ใน GBM โดยอาจเกิดตามหลังสิ่งกระตุ้น

ดังต่อไปนี้ การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน พบได้ร้อยละ 20-60, สัมผัสควันไฮโดรคาร์บอน, ฝุ่นโลหะ, การสูดดมโคเคน, การย้อมสีผม, บุหรี่, D-penicillamine เป็นต้น

การรักษา

1. Plasmapheresis ควรทำทุกวันหรืออย่างน้อยวันเว้นวันประมาณ 2-3 สัปดาห์จนอาการดีขึ้น ไม่มีไอเป็นเลือดและตรวจไม่พบ anti-GBM antibody หรือระดับลดลงมาก ร่วมกับ

2. Pulse methylprednisolone 500-1,000 มก./วัน 3 วัน ตามด้วย prednisolone 1 มก./กก./วัน จนอาการดีขึ้นจึงลดขนาดลงเหลือประมาณ 20 มก./วัน ประมาณ 6 สัปดาห์แล้วค่อยๆ ลดขนาดยาต่อจนเหลือ 5-7.5 มก./วันนาน 6-12 เดือน ร่วมกับ

3. Cyclophosphamide 1-2 มก./กก./วัน นาน 2-3 เดือนแล้วเปลี่ยนเป็น azathioprine 1-2 มก./กก./วันต่อจนครบ 6-12 เดือน

4. การให้ยา maintenance ขึ้นกับภาวะโรคสงบร่วมกับการตรวจไม่พบ anti-GBM antibody

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Primary glomerular disease. In: Brenner BM, editor. Brenner&Rector's The Kidney 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; 2008:987-1146.
2. Appel G, Jennette C, Falk RJ. Secondary glomerular disease. In: Brenner BM, editor. Brenner & Rector's The Kidney 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; 2008;1,067-146.
3. Nachman PH, Glassok RJ. Crescentic glomerulonephritis. In: Ponticelli G and Glassok RJ, editor. Treatment of primary glomerulonephritis. 2nd ed. New York: Oxford University Press Inc; 2009:399-434.
4. Primer on kidney diseases 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; 2009
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney International Supplement vol. 2 (2) June 2012.

42 Urolithiasis

ทวี ชาญชัยรุจิรา

การวินิจฉัยโรคนิ่วในทางเดินปัสสาวะ

อาการและอาการแสดง อาจมาด้วยปัสสาวะสีน้ำล้างเนื้อ นิ่วในทางเดินปัสสาวะส่วนบนบริเวณไตและท่อไตส่วนบน จะมาด้วยอาการปวดหลังหรือปวดท้องด้านบนร้าวไปหลังข้างเดียวกัน นิ่วทางเดินปัสสาวะส่วนล่างมาด้วยอาการปัสสาวะบ่อยและขัด นิ่วบริเวณท่อไตส่วนล่างมักมีอาการปวดร้าวไปขาหนีบหรืออัณฑะข้างเดียวกัน ลักษณะปวดของนิ่วในท่อไตเป็นแบบ colicky pain

การสืบค้นเบื้องต้น โดยการตรวจ plain KUB, อัลตราซาวนด์ไต, intravenous pyelography (IVP) ช่วยในการวินิจฉัย ปัจจุบันการใช้ unenhanced helical CT scan พบว่าช่วยในการวินิจฉัยนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะได้ดีที่สุดโดยเฉพาะนิ่วไม่ทึบแสง และช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่อาการปวดท้องไม่ได้เป็นจากนิ่ว

การตรวจปัสสาวะพบผลึกที่มีลักษณะเฉพาะบางชนิดช่วยบอกชนิดนิ่วได้ เช่น ผลึกรูปหกเหลี่ยมของ cystine stone หรือผลึกรูปเหมือน coffin lid ของ triple phosphate crystal ที่พบใน struvite stone แต่โดยทั่วไปในคนปกติสามารถตรวจพบผลึกของ calcium oxalate (CaOx), calcium phosphate (CaP), uric acid ได้ ดังนั้นการตรวจพบผลึกเหล่านี้ไม่ได้บ่งชี้ว่ามีโรคนิ่ว จำเป็นต้องประเมินควบคู่กับอาการทางคลินิกและผลการตรวจอื่นเสมอ ในผู้ป่วยโรคนิ่วถ้าตรวจพบ urine pH < 5.5 น่าจะเป็นนิ่วชนิด uric acid แต่ถ้า urine pH > 7.5 มักพบใน struvite stone หรือ distal type RTA

นิ่วที่ทึบรังสีจะเป็นนิ่วที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ เช่น CaOx, CaP, struvite เป็นต้น ส่วนนิ่วที่ไม่ทึบรังสีมักเป็นนิ่วชนิด uric acid, xanthine, triamterene แต่อย่างไรก็ตามนิ่วส่วนใหญ่มักเป็นนิ่วที่มีส่วนผสมกันหลายอย่าง เช่น uric acid กับ CaOx เป็นต้น

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่ว

1. พันธุกรรม ได้แก่ เพศชาย, การเกิดนิ่วอายุ < 25 ปี, ความอ้วนหรือ metabolic syndrome, ประวัติโรคนิ่วในครอบครัว cystinuria, primary hyperoxaluria

2. การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะบางชนิดทำให้เสี่ยงต่อการเกิดนิ่ว เช่น struvite (triple phosphate หรือ magnesium ammonium phosphate stone) มักเป็นแบคทีเรียที่สามารถสร้างยูรีเอสได้ เช่น *Proteus, Klebsiella, Pseudomonas, E. coli* เป็นต้น

3. Hypercalciuria เช่น primary hyperparathyroidism, hyperthyroidism, renal tubular acidosis, sarcoidosis เป็นต้น

4. โรคที่ทำให้เกิด hyperoxaluria เช่น jejunoileal bypass, intestinal resection, inflammatory bowel disease, malabsorption เป็นต้น

5. ยา เช่น แคลเซียม, วิตามินดี, acetazolamide, วิตามินซีขนาดสูง (> 4 กรัม/วัน), sulphonamide, triamterene, indinavie, melamine

6. ความผิดปกติทางกายวิภาคที่ทำให้มีปัสสาวะคั่งค้าง เช่น medullary sponge kidney, pelvo-ureteral junction obstruction, ureteral stricture, vesico-ureteral reflux, horseshoe kidney เป็นต้น

7. ภาวะทางเมตาบอลิก เช่น ภาวะ hypercalciuria, hyperoxaluria, hyperuricosuria, hypocitraturia เป็นต้น

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นนิ่วในทางเดินปัสสาวะครั้งแรกโดยไม่มีประวัติครอบครัวหรือโรคที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วข้างต้น จะมีโอกาสเกิดนิ่วซ้ำใหม่น้อย

ผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดนิ่วซ้ำสูงได้แก่

- นิ่วชนิด uric acid และ cystine
- นิ่วที่เกิดตั้งแต่เด็ก
- นิ่วที่เป็นซ้ำ > 1 ครั้ง หรือมีนิ่วจำนวนมาก หรือนิ่วที่มีลักษณะ nephrocalcinosis
- ผู้ป่วยที่มีโรคที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วแคลเซียม เช่น โรคความผิดปกติของลำไส้ดังกล่าวข้างต้น

การประเมินผู้ป่วย

ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการประเมินเพิ่มเติมโดย

ตรวจเลือดหา creatinine (Cr), Ca, P, electrolytes, uric acid, ตรวจปัสสาวะ และในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดนิ่วซ้ำสูงควรตรวจปัสสาวะ 24 ชม. โดยเก็บ 2 วัน ตรวจหาปริมาณปัสสาวะ, pH, Ca, P, oxalate, uric acid, citrate, sodium, Cr การแปลผลการตรวจถ้าปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 2 ลิตร/วัน แสดงว่าผู้ป่วยดื่มน้ำน้อยเกินไป hyperoxaluria > 40 มก./วัน , hyperuricosuria > 750 มก./วัน, hypocitraturia < 300 มก./วัน, hypercalciuria ชาย > 300 มก./วัน, หญิง > 250 มก./วัน

ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่มีนิ่วขนาด ≤ 4 มม. มีโอกาสหลุดออกได้เอง แต่ถ้าขนาด ≥ 7 มม. มีโอกาสนิ่วหลุดออกได้เองน้อยมาก นอกจากนี้ยังขึ้นกับตำแหน่งของ ureteric stone โดยนิ่วมีโอกาสหลุดเองร้อยละ 25 ใน proximal ureteric stone, ร้อยละ 45 ใน mid-ureteric stone และร้อยละ 70 ใน distal ureteric stone ดังนั้นการรักษาในระยะแรกในช่วงที่มี renal colic คือ ลดอาการเจ็บปวดด้วยยากลุ่ม NSAID เช่น diclofenac 50 มก. วันละ 3 เวลา ถ้าอาการปวดไม่ดีขึ้นอาจให้มอร์ฟีนฉีด แต่ต้องระวังอาการคลื่นไส้อาเจียนซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่พบบ่อย รักษาอาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่อาจพบร่วมด้วย รักษาการอุดกั้นทางเดินปัสสาวะโดยส่งปรึกษาศัลยแพทย์ทางเดินปัสสาวะ ถ้าผู้ป่วยมีภาวะต่อไปนี้

- นิ่วขนาด ≥ 7 มม.
- ไม่หายปวดจากการให้ยาแก้ปวด
- มีการติดเชื้อร่วมกับการอุดกั้นทางเดินปัสสาวะซึ่งทำให้เกิด pyonephrosis หรือ urosepsis
- ผู้ป่วยที่มีไตทำงานข้างเดียว หรือมีการอุดกั้นของทางเดินปัสสาวะทั้ง 2 ข้าง

การรักษาทั่วไป

1. แนะนำดื่มน้ำ > 2 ลิตรต่อวัน ควรมีปัสสาวะกลางคืนอย่างน้อย 1 ครั้งและดื่มน้ำเสริมหลังจากปัสสาวะตอนกลางคืนอีก 1 แก้ว
2. รับประทานอาหารที่มีโซเดียมต่ำ (เกลือแกง 8-10 กรัม/วัน)
3. รับประทานแคลเซียมปริมาณปกติ 0.8-1 กรัม/วัน
4. ลดการรับประทานโปรตีนจากเนื้อสัตว์ (0.8-1 กรัม/วัน)

การรักษาเฉพาะ

1. แก้ปัจจัยเสี่ยงที่แก้ไขได้
2. การรักษาเฉพาะขึ้นกับชนิดของนิ่ว

- **Calcium stone** รับประทานแคลเซียมปริมาณปกติ ดื่มน้ำ > 2 ลิตรต่อวัน ในกรณีที่มี hypercalciuria ให้ thiazide 25-100 มก./วัน ในกรณีที่มี hyperuricosuria ร่วมด้วย ให้ allopurinol 300 มก./วัน กรณีมี hypocitraturia ให้ potassium citrate (60 mEq/วัน) การให้แมกนีเซียมหรือฟอสเฟตไม่มีข้อมูลสนับสนุนว่าได้ประโยชน์
- **Uric acid stone** ทำปัสสาวะให้เป็นด่าง pH > 5.5-7 เนื่องจาก supersaturation ของ uric acid ลดลงมากเมื่อ pH > 5.5 แต่ควรระวังไม่ให้ pH > 7.4 เพราะอาจทำให้ CaP ตกผลึก โดยขนาด potassium citrate ปรับตาม fasting morning urine pH
- **Struvite stone** ต้องเอานิ่วที่ติดเชื้อออกให้หมด ให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อจนกว่าเพาะเชื้อไม่ขึ้นติดต่อกันนาน 3 เดือน ทำปัสสาวะให้ pH < 6.5

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Chandhoke PS. Evaluation of the recurrent stone former. Urol Clin North Am 2007;34:315-22.
2. Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease-advances in pathogenesis and clinical management. Lancet 2001; 358:651-6.
3. Kairaitis L. The CARI guidelines. Kidney stones: prevention of recurrent calcium nephrolithiasis. Nephrology (Carlton) 2007;12(Suppl 1):S11-20.
4. Becker G. The CARI guidelines. Kidney stones: uric acid stones. Nephrology (Carlton) 2007;12(Suppl 1):S21-5.

43 Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

ทวี ชาญชัยรุจิรา

อุบัติการณ์

ประมาณ 1 คนต่อประชากร 500-1,000 คน เป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีอุบัติการณ์สูงสุด

พยาธิกำเนิด

มี mutation ของยีนอย่างน้อย 3 ยีนที่เป็นสาเหตุของ ADPKD

- *PKD1* (polycystic kidney disease 1) อยู่บนแขนสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 16 เป็นยีนที่เป็นสาเหตุของโรคร้อยละ 85-90 ของผู้ป่วย ADPKD โปรตีนที่สร้างมาจากยีน PKD1 เรียก polycystin 1 เป็นไกลโคโปรตีนซึ่งเป็น integral membrane protein
- *PKD2* (polycystic kidney disease 2) อยู่บนแขนยาวของโครโมโซมคู่ที่ 4 เป็นยีนที่เป็นสาเหตุของโรคร้อยละ 5-15 โปรตีนที่สร้างมาจากยีน PKD2 เรียก polycystin 2
- *PKD3* ยังไม่ทราบตำแหน่งยีนแน่ชัด

Polycystin-1 เป็น receptor molecule ขนาดใหญ่ซึ่งร่วมกับ polycystin-2 ซึ่งเป็น cation channel รวมกันเป็น receptor-channel complex มีส่วนใน cell-cell และ cell-matrix interaction การมี mutation ของยีนเพียงอย่างเดียวใน ADPKD ไม่สามารถอธิบายการเกิดโรคเนื่องจากมี nephron ส่วนน้อยเท่านั้นที่เกิดเป็นถุงน้ำ แม้ว่าทุก tubular cell จะมี mutation ของยีนดังกล่าว ปัจจุบันเชื่อว่ามี “second hit” somatic mutation ซึ่งเกิดภายหลังทำให้ nephron ดังกล่าวเกิดเป็นถุงน้ำ

เกณฑ์วินิจฉัย

1. ตรวจพบถุงน้ำจำนวนมากที่ไต ทั้งในส่วน cortex และ medulla (by ultrasonographic criteria, **ตารางที่ 43.1**)
2. ประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็น ADPKD

ลักษณะทางคลินิก

เป็นได้ตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงมาด้วยอาการไตวาย ในรายที่มีอาการมักเริ่มแสดงอาการเมื่ออายุ 30-40 ปี ภาวะไตวายเรื้อรังระยะท้ายมักเกิดหลังอายุ 30 ปีและพบมากขึ้นตามอายุที่มากขึ้น ในผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการตั้งแต่อายุน้อยการพยากรณ์โรคมักไม่ดี

ตารางที่ 43.1 Ultrasonographic criteria for ADPKD1

Age	Number of cyst
Ravine criteria for ADPKD1	
15-29 ปี	≥ 2 (unilateral or bilateral) renal cysts
30-59 ปี	2 cysts in each kidney
≥ 60 ปี	≥ 4 cysts in each kidney
Unified criteria for ADPKD* (in family of unknown genotype)	
15-39 ปี	≥ 3 (unilateral or bilateral) renal cysts
40-59 ปี	≥ 2 cysts in each kidney
≥ 60 ปี	≥ 4 cysts in each kidney

(< 2 renal cysts in at-risk individuals aged > 40 yr is sufficient to exclude the disease)
(*เกณฑ์วินิจฉัยนี้ใช้ในกรณีที่ยังไม่ทราบว่าเป็น ADPKD1 หรือ ADPKD2)

อาการที่พบบ่อย คือ ปวดบั้นเอว ปวดท้อง (มักปวดตื้อๆ แต่ถ้ามีนิ่วอุดกั้นท่อไตอาจปวดแบบ colicky) ปัสสาวะเป็นเลือด ปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืน ก้อนในท้อง ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องฉับพลัน อาจเกิดจากมีเลือดออกในถุงน้ำ หรือมีนิ่วหรือลิ่มเลือดอุดท่อไต หรือติดเชื้อในถุงน้ำ หรือตำแหน่งถุงน้ำมีเนื้องอกเกิดขึ้นโดยเฉพาะ complex cyst อาการแสดงที่พบ ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไตมีขนาดใหญ่ขึ้น ความผิดปกติที่ไตที่ตรวจพบเป็นอย่างแรกคือ ไตไม่สามารถทำให้ปัสสาวะเข้มข้นขึ้น

ภาวะแทรกซ้อนที่ไต ได้แก่ ปัสสาวะเป็นเลือดซึ่งอาจเกิดจากเลือดออกในถุงน้ำซึ่งอาจออกได้เองหรือเกิดจากการกระทบกระเทือนที่ไต หรือมีนิ่ว (พบได้ร้อยละ 10-30) หรือจากเกิด renal cell carcinoma การติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะพบได้บ่อยขึ้นใน ADPKD ในกรณีที่มีการติดเชื้อในถุงน้ำการตรวจปัสสาวะอาจไม่พบเม็ดเลือดขาวและแบคทีเรียหรือเพาะเชื้อไม่ขึ้นในปัสสาวะเนื่องจากถุงน้ำบางอันอาจไม่เชื่อมต่อกับ collecting tubule

อาการและอาการแสดงในระบบอื่นๆ นอกจากที่ไต ได้แก่ ถุงน้ำในตับทำให้ตับโต ถุงน้ำที่ตับอ่อน หลอดอาหารรังไข่ มดลูก นอกจากนี้พบ cerebral aneurysm ได้ร้อยละ 10-40 ความผิดปกติของลิ้นหัวใจ เช่น aortic regurgitation, mitral regurgitation, mitral valve prolapse เป็นต้น ในระบบทางเดินอาหารพบ colonic diverticula

การรักษา

1. ควบคุมความดันโลหิต

2. รักษาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ในกรณีที่มีการติดเชื้อใน cyst ต้องใช้ยาที่ผ่านเข้า cyst ได้ดีเช่น ยากลุ่ม quinolone

3. การรักษาอาการปวด อาการปวดที่รุนแรงต้องหาสาเหตุ เช่น นิ่ว การติดเชื้อ เลือดออกในถุงน้ำ หรือมะเร็ง เป็นต้น โดยทั่วไปยาแก้ปวดมักได้ผล

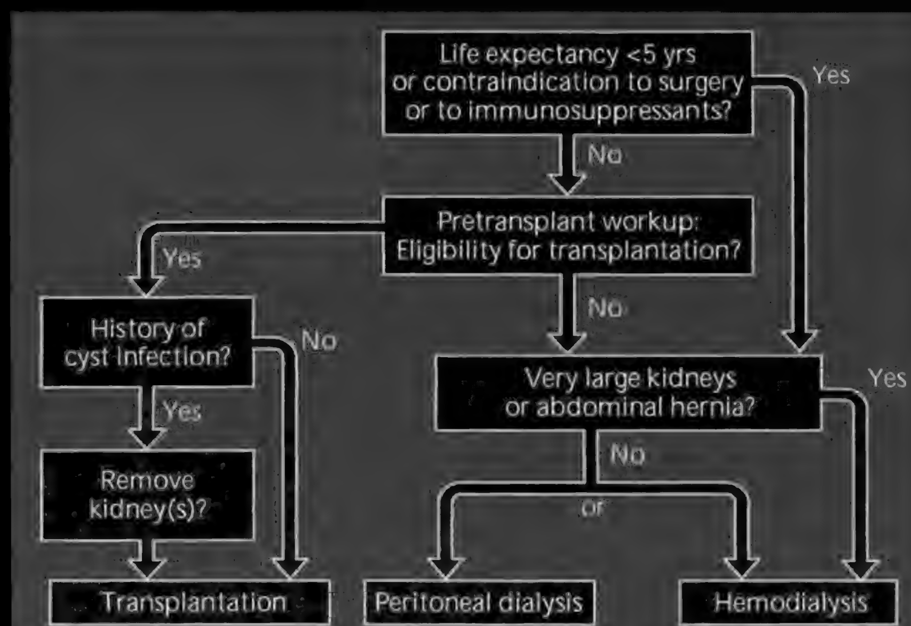
4. การรักษาภาวะปัสสาวะเป็นเลือดและเลือดออกในไต ส่วนใหญ่เกิดจากถุงน้ำแตกและมีเลือดออกเข้าไปในกรวยไต แต่ต้องระวังว่าอาจเป็นจากสาเหตุที่พบน้อยอื่นๆ เช่น จากนิ่ว การติดเชื้อหรือมะเร็ง โดยทั่วไปให้นอนพักอาการมักดีขึ้น

5. การรักษาไตวายให้การรักษาเพื่อชะลอการเสื่อมและรักษาประคับประคองเหมือนโรคไตเรื้อรังอื่นๆ สำหรับการรักษา ESRD ด้วย peritoneal dialysis, hemodialysis หรือการผ่าตัดปลูกถ่ายไตได้ผลใกล้เคียงกับโรคอื่นๆ มีแนวทางในการพิจารณาดัง**ภาพที่ 43.1**

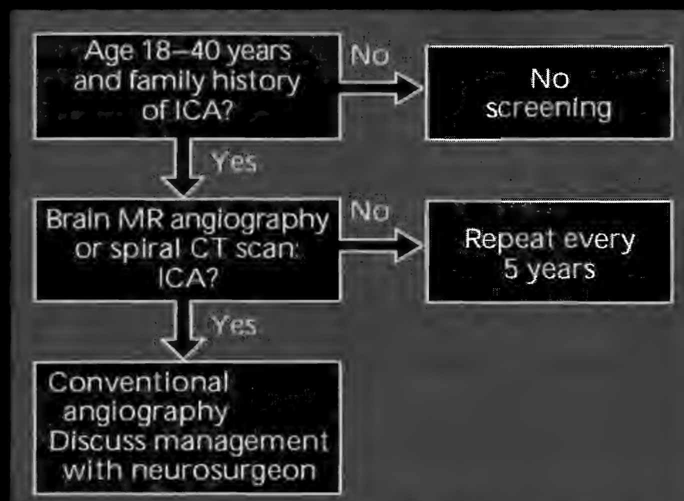
6. ไม่ควรทำ cerebral angiogram ในผู้ป่วย ADPKD ทุกราย เพื่อดูว่ามี cerebral aneurysm หรือไม่ เนื่องจากได้ผลไม่คุ้ม อาจพิจารณาเป็นบางกรณี (**ภาพที่ 43.2**)

7. การรักษาใหม่ๆ

- Vasopressin V2 receptor antagonist (เช่น



ภาพที่ 43.1 แนวทางพิจารณาการทำ dialysis และ การปลูกถ่ายไต



ภาพที่ 43.2 แนวทางพิจารณาการส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อตรวจหา cerebral aneurysm

tolvaptan) การศึกษาในหนูที่เป็น ADPKD และ ARPKD พบว่า tolvaptan สามารถชะลอการโตของ renal cyst แต่ไม่มีผลต่อ liver cyst ขณะนี้รอการศึกษาทางคลินิกในคนเพิ่มเติม

- Somatostain analogue (เช่น octreotide) พบว่า octreotide สามารถยับยั้งการขยายขนาดของ liver cyst ในหนูที่เป็น ADPKD และสามารถยับยั้งการโตของ renal cyst ในหนูทั้ง ADPKD และ ARPKD
- mTOR inhibitor (เช่น silorimus, everolimus) มีการศึกษาใน rodent model ที่เป็น polycystic kidney disease พบว่า mTOR inhibitor สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของถุงน้ำในไตและช่วยป้องกันไตวายได้ ขณะนี้กำลังรอการศึกษาทางคลินิกในคนอยู่

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, el al. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. Lancet 1994;343:824-7.
2. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. J Am Soc Nephrol 2009; 20:205-12.
3. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. Lancet 2007;369:1287-301.
4. Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, Molke KD, Hall MN, Wuthrich RP. Inhibition mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD rat with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). Nephrol Dial Transplant 2006;21:598-604.
5. Walz G. Therapeutic approaches in autosomal dominant polysystic kidney diseae (ADPKD): is there light at the end of the tunnel? Nephrol Dial Transplant 2006;21:1752-7.

44 Stroke

ยงชัย นิละนนท์

ระบาดวิทยา

โรคหลอดเลือดสมอง (stroke, cerebrovascular diseases) เป็นโรคที่สำคัญและพบบ่อย ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลกระบุว่ามีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองสูงถึง 15 ล้านคนต่อปี 1 ใน 3 ของผู้ป่วยจะเสียชีวิตซึ่งคิดเป็นร้อยละ 10 ของสาเหตุการตายทั้งหมด[1] เป็นสาเหตุการตายอันดับสามรองจากโรคหัวใจและมะเร็ง ผู้ป่วยที่รอดชีวิตส่วนใหญ่เกิดภาวะทุพพลภาพ ในประเทศไทยพบว่าผู้ป่วยเสียชีวิตร้อยละ 5 และพิการร้อยละ 70 ในวันที่จำหน่ายออกจากโรงพยาบาล[2] ซึ่งเมื่อคำนวณ disability adjusted life years (DALYs)[3] พบว่าภาระโรคจากโรคหลอดเลือดสมองสูงเป็นอันดับ 1 ในเพศหญิงและเป็นอันดับ 4 ในเพศชาย[4] แพทย์จึงควรให้การดูแลรักษาโรคหลอดเลือดสมองในระยะเฉียบพลันได้อย่างถูกต้อง บทความนี้จะกล่าวถึงการดูแลผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันและผู้ป่วยสมองขาดเลือดชั่วขณะ

คำจำกัดความ

โรคหลอดเลือดสมอง คือ "Rapidly developing clinical signs of focal and at times global (applied to patients in deep coma and to these with subarachnoid hemorrhage) disturbance of cerebral function, lasting >24 hours or leading to death with no apparent cause other than that of vascular origin"

ภาวะสมองขาดเลือดชั่วขณะ (transient ischemic attack, TIA) คือ "an acute loss of focal brain or monocular function with symptoms lasting <24 hours and which is thought to be caused by inadequate cerebral or ocular blood supply as a result of arterial thrombosis, low flow or embolism associated with arterial, cardiac or hematological disease" TIA ในคำจำกัดความเดิมจึงหมายถึง อาการหรืออาการแสดงทางระบบประสาทที่เกิดขึ้นชั่วขณะจากการขาดเลือดและหายเป็นปกติในเวลา <24 ชม.[5] อย่างไรก็ตามในปัจจุบันพบว่าร้อยละ 30-50 ของผู้ป่วย TIA พบรอยโรคในสมองจากการขาดเลือดเมื่อตรวจด้วย diffusion weighted MRI[6-8] ดังนั้นจึงมีผู้เสนอคำจำกัดความใหม่เป็น "อาการหรืออาการแสดงของสมอง, ไขสันหลัง, หรือจอประสาทตาที่เป็นชั่วขณะโดยไม่พบรอยโรคจากภาพรังสี ซึ่งโดยทั่วไปคือมักมีอาการ <1 ชม."[9,10] แม้อาการของผู้ป่วย TIA จะเป็นชั่วขณะแต่ภาวะนี้มีความสำคัญเนื่องจากผู้ป่วยอาจเกิดอาการซ้ำ คือ ร้อยละ 10-15 จะเกิดโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำภายใน 3 เดือนโดยครึ่งหนึ่งเกิดภายใน 48 ชม.[11-14]

พยาธิสรีรวิทยา

สมองเป็นอวัยวะที่ไวต่อการขาดเลือดโดยต้องการเลือดมาเลี้ยงถึง 1 ใน 4 ของปริมาณเลือดที่สูบฉีดจากหัวใจ[15] เมื่อเกิดภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลันเซลล์ประสาทสมองบริเวณศูนย์กลางของการขาดเลือด (ischemic core) จะสูญเสียไปอย่างต่อเนื่องตามเวลาที่ผ่านไป ส่วนบริเวณโดยรอบ (ischemic penumbra) จะมีขนาดลดลงเรื่อยๆ แปรผกผันกับบริเวณของ ischemic core ที่มีขนาดเพิ่มขึ้น บริเวณ ischemic penumbra นี้เป็นตำแหน่งเป้าหมายสำหรับการรักษาเพราะถ้าสามารถแก้ไขการอุดตันของหลอดเลือดสมองได้อย่างทันท่วงทีเซลล์ประสาทบริเวณนี้จะฟื้นตัวกลับมาได้เป็นปกติ

เมื่อมีการลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงสมองเนื่องจากลิ่มเลือดอุดตัน หลอดเลือดตีบ หรือภาวะความดันโลหิตต่ำ ร่างกายจะตอบสนองโดยเกิดการขยายตัวของหลอดเลือด (autoregulartory vasodilation) เพื่อคงปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองให้ใกล้เคียงปกติมากที่สุด กลไกนี้เกิดขึ้นที่บริเวณข้างเคียงด้วยเพื่อเพิ่มเลือดจากบริเวณข้างเคียงไปยังบริเวณที่ขาดเลือด หากกลไกดังกล่าวยังไม่สามารถแก้ไขได้จะเกิดกลไกขั้นที่ 2 คือ สมองจะดูดซึมออกซิเจนมากขึ้น ในภาวะปกติสัดส่วนของออกซิเจนที่ถูกดูดซึมโดยสมองคือ ร้อยละ 30-40 เมื่อเกิดการขาดเลือดความสามารถในการดูดซึมออกซิเจนจะสูงถึงร้อยละ 90 ในบางกรณีการขยายตัวของหลอดเลือดอาจเพียงพอในการแก้ไขการขาดเลือดที่ไม่รุนแรงและเป็นชั่วขณะ แต่เมื่อสมองขาดเลือดมากขึ้น นานขึ้น ร่างกายจะใช้กลไกระดับ

ที่สองการเพิ่มความสามารถในการดึงออกซิเจน ในกรณีที่การขาดเลือดรุนแรงและนานเกินขีดความสามารถในการแก้ไขดังกล่าวจะเกิดการสูญเสียการทำงานของสมองและเซลล์ประสาทและนำไปสู่เซลล์สมองตายในที่สุด[16,17] **ภาพที่ 44.1** แสดงความรุนแรงของการขาดเลือด และกลไกการตอบสนองของร่างกาย[18]

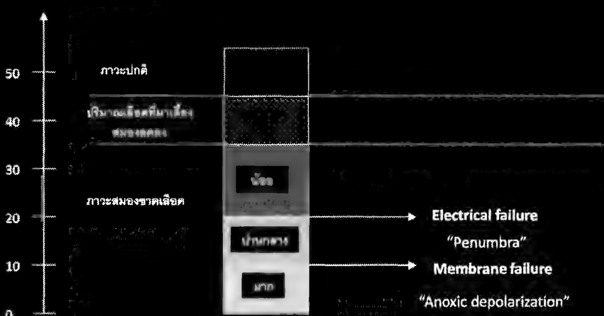
สาเหตุ

สาเหตุของโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันและ TIA ตาม TOAST classification[19] แบ่งเป็น 5 ประเภทคือ

1. การตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดสมองขนาดใหญ่ (large artery atherosclerosis) เช่น การตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดแดงแคโรติดหรือหลอดเลือดแดงใหญ่ในสมอง
2. ลิ่มเลือดจากหัวใจ (cardioembolism)
3. หลอดเลือดแดงฝอยอุดตัน (small vessel disease)
4. ปัญหาตามระบบอื่นๆ (other determined etiologies) เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว การอักเสบของหลอดเลือด การเซาะของผนังหลอดเลือดแดง
5. ไม่ทราบสาเหตุ (other undetermined etiologies)

อาการและอาการแสดง

อาการของผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันและ TIA จะคล้ายคลึงกัน อย่างไรก็ตามผู้ป่วย TIA ส่วนใหญ่มักมีอาการ 2-30 นาที[20-22] ผู้ป่วยที่มีอาการนาน >60 นาทีมักพบรอยโรคของการขาดเลือดจากภาพรังสี[23] อาการต่างๆ ที่เกิดขึ้นจะเป็นอย่างฉับพลัน โดยจะเป็นการสูญ



ภาพที่ 44.1 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงสมองกับการเกิดภาวะสมองขาดเลือด

เสียหน้าที่การทำงานของสมอง (negative symptom) ซึ่งต่างกับกลุ่มอาการไมเกรนหรือชักที่มักแสดงออกในรูปการทำหน้าที่มากกว่าปกติ (positive symptom) เช่น อาการปวด, การเห็นแสงจ้า หรือเห็นสีที่เปลี่ยนไป

- **กลุ่มอาการ carotid artery** ผู้ป่วยมักมีประวัติ TIA นำมาก่อนถึงร้อยละ 50-75[22] โดยเกิดได้ 3 กลไกคือ
  - เศษลิ่มเลือดหรือไขมันที่แตกจากผนังหลอดเลือดที่หนาหลุดไปอุดตันหลอดเลือดส่วนปลาย
  - การตีบตัวอย่างมากของหลอดเลือด
  - การเกิดลิ่มเลือดขึ้นในหลอดเลือดที่อุดตัน[25]

พบว่ากลไกการเกิดชนิดแรกพบได้บ่อยที่สุดและมักเกิดขึ้นที่ middle cerebral artery

- ***ภาวะ* amaurosis fugax หรือ transient monocular blindness** เกิดจากการขาดเลือดของจอประสาทตาเนื่องมาจากหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงอุดตัน ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ด้วยอาการตาข้างใดข้างหนึ่งมัวคล้ายมีม่านมาบัง โดยทั่วไปแล้วมักมีอาการนาน 2-10 นาที อาจมีประวัติแขนหรือขาอ่อนแรงในด้านตรงข้าม ภาวะนี้จำเป็นต้องแยกจากอาการนำของโรคไมเกรนกล่าวคือ ในไมเกรนมักมีความผิดปกติของการมองเห็นนาน 20-30 นาทีและมักเป็นอาการของการมองเห็นภาพที่บิดเบือนไปจากความจริงหรือสีที่เปลี่ยนไป
- **กลุ่มอาการ middle cerebral artery (MCA)** เป็นกลุ่มอาการที่พบบ่อยที่สุดของโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุจากลิ่มเลือดอุดตัน (cerebral embolism) ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ด้วยอาการอ่อนแรงครึ่งซีก ชาครึ่งซีกในด้านตรงข้ามกับหลอดเลือด MCA ที่เกิดปัญหา ในกรณีที่เกิดการขาดเลือดของสมองส่วน dominant hemisphere ผู้ป่วยจะมีอาการพูดไม่ได้ การใช้ภาษาผิดปกติ หรือฟังคำพูดไม่เข้าใจ (aphasia, dysphasia) ร่วมด้วย ถ้ารอยโรคเกิดในสมองข้าง non-dominant hemisphere ผู้ป่วยขาดความสนใจในด้านใดด้านหนึ่งของร่างกาย (extinction and inattention, neglect)
- **กลุ่มอาการ anterior cerebral artery (ACA)** พบไม่บ่อย ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการอ่อนแรงของขาข้างตรงข้ามในบางครั้งอาจมาด้วยพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงตอบสนองช้า
- **กลุ่มอาการ vertebro-basilar artery (VBA)** อาการที่พบบ่อยได้แก่ มึน เวียนศีรษะ ซึ่งมักพบร่วมกับอาการมองเห็นภาพซ้อน พูดไม่ชัด กลืนลำบาก อาเจียน เดินเซ อ่อนแรงและชาครึ่งซีก บางครั้งผู้ป่วยอาจสูญเสียการรับความรู้สึกของใบหน้าครึ่งซีกและลำตัวซีกตรงข้ามได้

อย่างไรก็ตามกลุ่มอาการเวียนศีรษะบ้านหมุนอย่างเดียวที่เป็นๆ หายๆ เรื้อรัง >6 สัปดาห์ มักไม่ได้เกิดจากปัญหาหลอดเลือด[24]

- **กลุ่มอาการ posterior cerebral artery (PCA)** สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดคือ embolism ผู้ป่วยมาด้วยตามองไม่เห็นหรือตามัวอย่างเฉียบพลันพร้อมกันทั้ง 2 ข้าง ในกรณีที่ลิ่มเลือดหลุดไปอุดที่ top of the basilar artery ผู้ป่วยจะมาด้วยกลุ่มอาการ triad คือ

  - สูญเสียการมองเห็นของตา 2 ข้าง (cortical blindness)
  - สูญเสียความจำเนื่องมาจากการขาดเลือดของสมองส่วน thalamus
  - สับสน โดยผู้ป่วยอาจพูดจาไม่รู้เรื่อง ถามอย่างตอบอย่าง เอะอะโวยวาย

การวินิจฉัยและแยกโรค

ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันจะมีอาการทันทีตามตำแหน่งของสมองที่ขาดเลือด การวินิจฉัยแยกจากโรคที่คล้ายคลึงกัน ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ชัก การสูญเสียความรู้สึกตัวชั่วขณะ การสูญเสียความจำ การปวดศีรษะไมเกรนที่มีอาการนำ กลุ่มอาการเวียนศีรษะเดินเซหรือบ้านหมุนจากสาเหตุอื่นๆ นอกเหนือจากการขาดเลือด นอกจากนี้แพทย์จะต้องวินิจฉัยแยกโรคจากโรคหลอดเลือดสมองแตก และเนื้องอกสมองด้วย

การสืบค้น

การตรวจภาพรังสีมีบทบาทอย่างมากและแพทย์ควรสั่งตรวจทุกรายเพื่อ

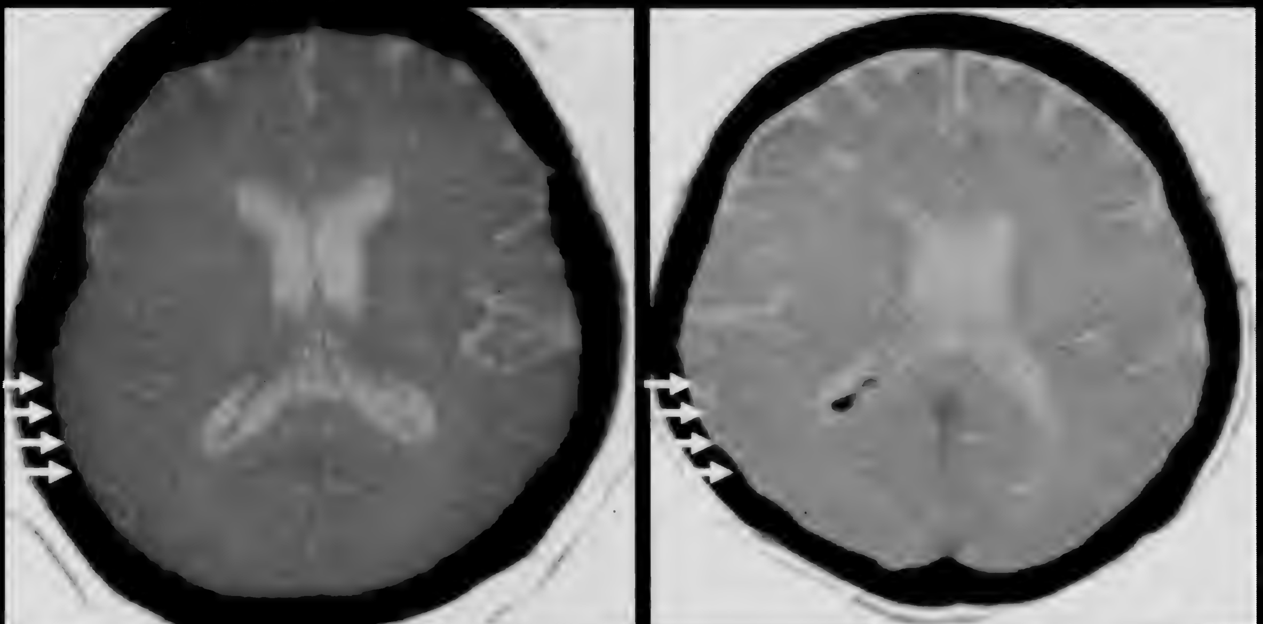
1. แยกโรคหรือภาวะที่คล้ายคลึงกับโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน เช่น โรคหลอดเลือดสมองแตก โรคเนื้องอกในสมองที่มีเลือดออกหรือบวม มะเร็งกระจายไปสมอง
2. ประเมินว่ามีลิ่มเลือดอุดตัน (thrombus) ในหลอดเลือดหรือไม่
3. ค้นหาตำแหน่งและขอบเขตของ ischemic core
4. ประเมินเนื้อสมองส่วน ischemic penumbra
5. หาสาเหตุและบอกพยากรณ์โรค

โดยชนิดของการสืบค้นทางภาพรังสีได้แก่ non-contrast computed tomography (NCCT), CT perfusion (CTP) และ CT angiography (CTA), magnetic resonance imaging (MRI) และ MR angiography (MRA)

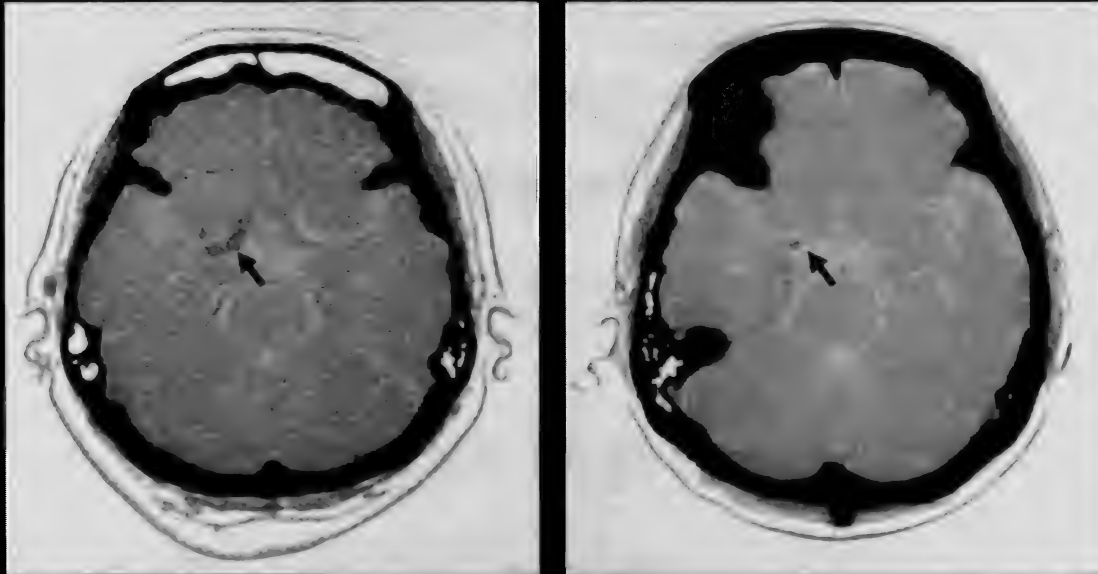
1. Non-contrast Computed Tomography (NCCT)

ภาพ NCCT ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันพบการเปลี่ยนแปลงได้ดังต่อไปนี้

- Focal parenchymal hypodensity of the insular ribbon หรือ lenticular nuclei
- Cortical swelling with sulcal effacement (**ภาพที่ 44.2**)



ภาพที่ 44.2 Cortical swelling with sulcal effacement และ loss of gray-white matter differentiation



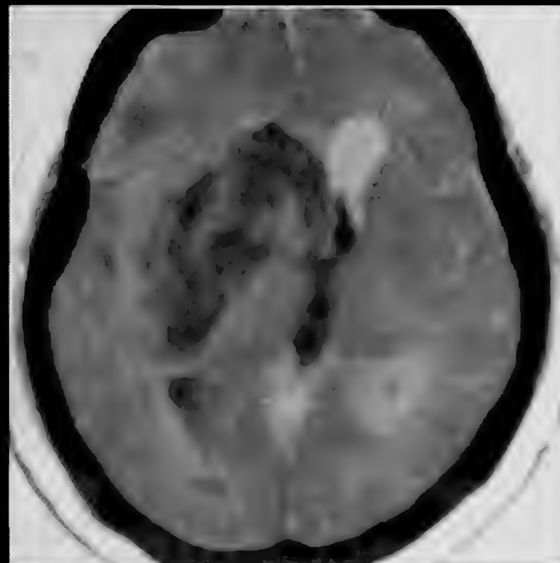
ภาพที่ 44.3 Hyperdense right middle cerebral artery sign ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

- Loss of gray-white matter differentiation
- Hyperdense middle cerebral artery (MCA) sign (**ภาพที่ 44.3**)

การตรวจ NCCT มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันร้อยละ 57 และร้อยละ 100 ตามลำดับใน standard window setting และร้อยละ 71 และร้อยละ 100 ตามลำดับใน narrow window setting[1] ข้อดีของ NCCT คือ สามารถตรวจได้เร็ว ใช้เวลาตรวจสั้นมากและรบกวนผู้ป่วยน้อย สามารถแยกภาวะเลือดออกในสมองได้ดี (**ภาพที่ 44.4**) ข้อด้อยของ NCCT ไม่ไวในการตรวจพบการเปลี่ยนแปลงในระยะเฉียบพลัน (hyperacute phase) อย่างไรก็ตามเนื่องจาก NCCT ใช้แยกภาวะเลือดออกในสมองได้ดีในทางปฏิบัติจึงแนะนำให้ตรวจ NCCT ในการวินิจฉัยเบื้องต้นผู้ป่วยที่สงสัยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันรวมทั้งใช้ในการตัดสินและติดตามผลการรักษาด้วยยาสลายลิ่มเลือด ทางหลอดเลือดดำ นอกจากนี้สิ่งตรวจพบเบื้องต้นจากภาพรังสี NCCT ยังใช้ประโยชน์ในการทำนายผลการรักษาและการฟื้นตัวได้ โดยปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลการรักษาไม่ดี คือ การตรวจพบ hyperdense MCA sign[2], parenchymal hypoattenuation มากกว่า 1 ใน 3 ของ MCA territory[3,4] และคะแนน Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS)[5] ≤ 7[6]

2. CT Perfusion (CTP) และ CT Angiography (CTA)

เนื่องจากการตรวจ NCCT มีข้อจำกัดในการเลือกผู้ป่วยที่อาจได้ประโยชน์จากใช้ยาสลายลิ่มเลือด (intraarterial rt-PA) หรือการใช้สายสวนดึงลิ่มเลือด (thrombectomy) อีกทั้งไม่สามารถบอกตำแหน่งที่ชัดเจนของหลอดเลือดที่ตีบหรืออุดตันได้ทำให้มีการตรวจ CTP และ CTA มากขึ้น ข้อดีคือ ตรวจได้เร็ว ใช้เวลาในการตรวจสั้นกว่า MRI และสามารถบอกตำแหน่งของหลอดเลือดแดงใหญ่ที่อุดตันได้ดี มีความเสี่ยงน้อยกว่า angiography แบบปกติ ราคาถูกกว่า MRI และ MRA ข้อเสียของ CTA และ CTP คือ มีความเสี่ยงของผลแทรกซ้อนของสารทึบรังสีต่อไต และความแม่นยำของการสร้างภาพ CTA จากคอมพิวเตอร์



ภาพที่ 44.4 Hyperdensity lesion ใน NCCT บ่งถึงเลือดออกในสมอง

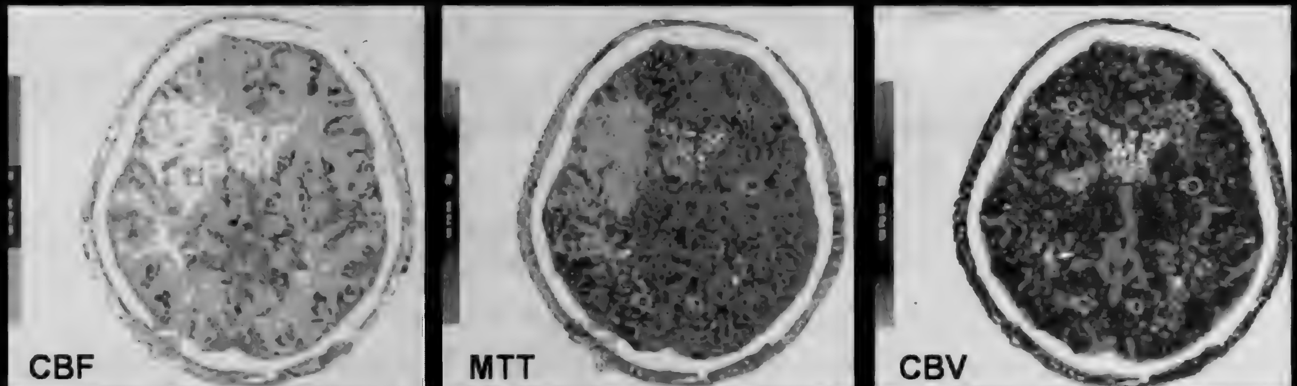
ค่า cerebral blood flow, cerebral blood volume, และ mean transit time ที่ได้จากการตรวจ CTP (**ภาพที่ 44.5**) สามารถนำไปใช้เลือกผู้ป่วยที่ยังมี ischemic penumbra อยู่โดยผู้ป่วยที่จะได้ประโยชน์จากการใช้ยาสลายลิ่มเลือดหรือการใช้สายสวนดึงลิ่มเลือดจะมีค่า cerebral blood volume ที่ปกติหรือเพิ่มขึ้นในขณะที่ค่า cerebral blood flow ลดลง และ mean transit time ที่เพิ่มขึ้น โดยหลักการนี้สามารถใช้กับผู้ป่วยที่เกิดอาการโดยไม่ทราบเวลาที่ชัดเจนหรือผู้ป่วยที่มาถึงโรงพยาบาลช้า

3. Magnetic Resonance Imaging (MRI) และ MR Angiography (MRA)

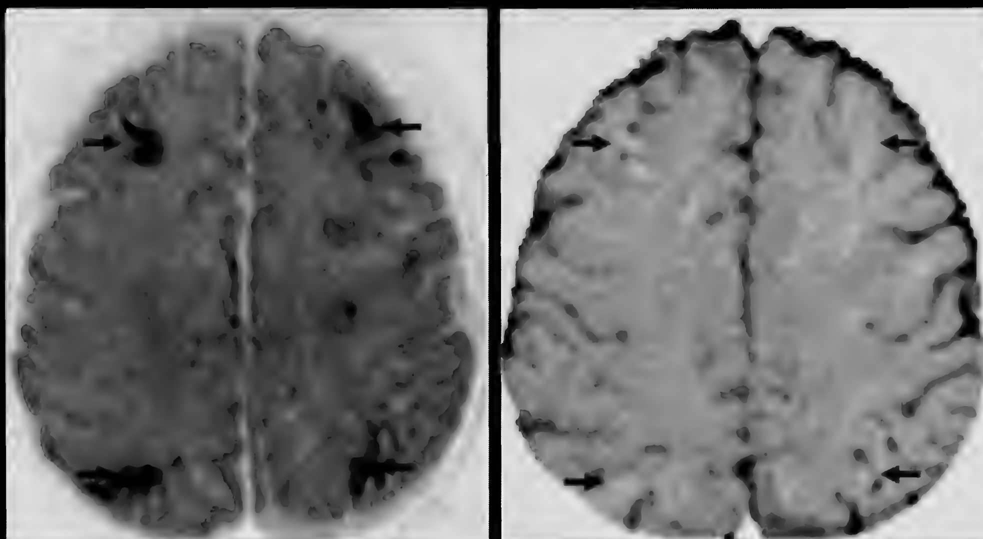
มีข้อดีคือ มีความไวและความจำเพาะสูง คือ ร้อยละ 88-100[7-9] โดยเฉพาะอย่างยิ่งการตรวจ diffusion weight imaging (DWI) จะสามารถบอกการเปลี่ยนแปลงในช่วง 0-6 ชม. แรกของการขาดเลือดได้ดี (**ภาพที่ 44.6**) บอกรายละเอียดของตำแหน่งของการขาดเลือดบริเวณเล็กๆ ของก้านสมองได้ชัดเจน และยังใช้ทำนายการเกิดเลือดออกหลังการขาดเลือด (hemorrhagic transformation) ได้ อย่างไรก็ตามการตรวจใช้เวลานาน 20-40 นาที ราคาแพง ผู้ป่วยต้องให้ความร่วมมือและนอนนิ่งๆได้ จึงไม่ควรเลือกเป็นการตรวจแรกในผู้ป่วยที่สัญญาณชีพไม่คงที่หรือไม่ให้ความร่วมมือ

4. การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ

- การตรวจหลอดเลือด ประกอบด้วย carotid doppler



ภาพที่ 44.5 CT perfusion study จากภาพจะเห็นว่า cerebral blood flow (**CBF**) มีค่าลดลงแทนด้วยสีน้ำเงินเข้ม mean transit time (**MTT**) มีค่าเพิ่มขึ้นแทนด้วยสีน้ำเงิน cerebral blood volume (**CBV**) มีค่าปกติหรือเพิ่มขึ้นแทนด้วยสีส้ม บ่งบอกว่าสมองยังมี ischemic penumbra area อยู่



ภาพที่ 44.6 ลักษณะของ diffusion-weighted imaging MRI ที่บ่งถึงการขาดเลือดเฉียบพลันของสมองส่วนของ watershed zone ที่เกิดจากความดันโลหิตต่ำ การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวมักตรวจไม่พบจาก NCCT



ภาพที่ 44.7 หลอดเลือดแดงในสมองจากการตรวจ MRA จากภาพไม่พบการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือด

ultrasound (CDUS) และ transcranial doppler (TCD) ในผู้ป่วย TIA ที่มีความเสี่ยงในการเกิดซ้ำสูงควรได้รับการตรวจอย่างเร่งด่วนเพื่อหาสาเหตุ

- การตรวจหัวใจ ในกรณีที่สงสัยลิ่มเลือดจากหัวใจ
- การตรวจเลือด เช่น การตรวจระดับน้ำตาลในเลือดเพื่อแยกภาวะน้ำตาลต่ำ ตรวจหาระดับยาในผู้ป่วยที่สงสัยว่าได้รับยาที่มีผลต่อระบบประสาท การตรวจเกล็ดเลือดและค่าการแข็งตัวของเลือดเพื่อใช้ประกอบการตัดสินการรักษาด้วยยาสลายลิ่มเลือด การตรวจหาโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุจากโรคเลือด เช่น polycythemia vera, essential thrombocytosis, acute leukemia, sickle cell anemia เป็นต้น

การรักษา

การรักษาเฉพาะของโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีหลักฐานยืนยันว่าได้ผลในการลดอัตราตายหรือพิการได้แก่

1. การให้ยาสลายลิ่มเลือด (rt-PA) ทางหลอดเลือดดำภายใน 4.5 ชม. หลังเกิดอาการ[4,5]
2. การให้ยาแอสไพรินภายใน 48 ชม.[6,7]
3. การรับตัวผู้ป่วยเข้ารักษาในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง[8,9]
4. การผ่าตัด hemicraniectomy ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดอย่างรุนแรงในบริเวณที่เลี้ยงด้วย MCA (malignant MCA infarction)

การให้ยาสลายลิ่มเลือด

มีรายงานจาก 2 การศึกษาใหญ่ในปี พ.ศ. 2538 ระบุถึงผลของการให้ยาสลายลิ่มเลือด (rt-PA) ทางหลอดเลือดดำภายใน 3 ชม. หลังเกิดอาการในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

การศึกษาแรกคือ The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Trial การศึกษานี้แบ่งเป็น 2 ช่วง โดยในช่วงแรกต้องการศึกษาว่าการได้ rt-PA 0.9 มก./กก. สามารถช่วยให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นภายใน 24 ชม. หลังเกิดอาการหรือไม่ ช่วงที่สองต้องการทดสอบว่าสามารถลดอัตราความพิการของผู้ป่วยที่ 3 เดือนได้หรือไม่ การศึกษาเป็นแบบสุ่มเปรียบเทียบผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งจะได้รับ rt-PA อีกกลุ่มหนึ่งได้ยาหลอก ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการดูแลรักษาอื่นๆ เป็นไปตามมาตรฐาน จำนวนผู้ป่วย 291 รายในการศึกษาช่วงแรกและ 333 รายในช่วงที่สอง ผลการวิจัยในช่วงแรกไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการฟื้นตัวจากอาการสมองขาดเลือดที่ 24 ชม. ในผู้ป่วยที่ได้รับ rt-PA เทียบกับยาหลอก อย่างไรก็ตามผลการศึกษาช่วงที่สองพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ rt-PA ฟื้นตัวจากความพิการจนปกติหรือใกล้เคียงปกติที่ 3 เดือนสูงกว่ากลุ่มยาหลอกด้วย RRR 32% และ ARR 12% โดยเกิดเลือดออกในสมองร้อยละ 6 เทียบกับร้อยละ 0.6 ตามลำดับ ส่วนอัตราตายไม่ต่างกันทั้งสองกลุ่ม

การศึกษาที่ 2 คือ Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activaton for acute hemispheric stroke; The European Cooperative Acute stroke study (ECASS) โดยมีรูปแบบการศึกษาคล้ายคลึงกับการศึกษาแรกแต่มีข้อแตกต่างที่การศึกษานี้ให้ rt-PA 1.1 มก./กก. ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของการฟื้นตัวจากความพิการที่ 3 เดือนระยะหว่างกลุ่มที่ได้ rt-PA กับกลุ่มที่ได้ยาหลอก อย่างไรก็ตามจากการวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาภายใน 3 ชม.พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยาจะมีโอกาสที่จะฟื้นตัวจากความพิการสูงกว่ายาหลอก

การศึกษาตามมาภายหลัง คือ The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST) เป็นการศึกษาแบบสังเกตการณ์ เพื่อดูความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา rt-PA ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันภายใน 3 ชม. จำนวน 6,483 ราย พบว่าการให้ยาดังกล่าวในเวชปฏิบัติมีความปลอดภัยและประสิทธิภาพใกล้เคียงกับในการศึกษาหลักฐานสนับสนุนการใช้ยาสลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำภายใน 3-4.5 ชม. คือการศึกษา ECASS III ซึ่ง

เป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบในผู้ป่วยที่มีอาการระหว่าง 3-4.5 ชม. ผลการศึกษาพบว่าการให้ยาสลายลิ่มเลือด rtPA ทางหลอดเลือดดำภายใน 3-4.5 ชม. สามารถลดอัตราพิการได้ โดยผู้ป่วยสามารถฟื้นตัวจากความพิการในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูงถึงร้อยละ 52 เมื่อเทียบกับร้อยละ 45 ในกลุ่มเปรียบเทียบ แต่ไม่พบความแตกต่างของอัตราตาย และกลุ่มที่ได้รับยามีเลือดออกในสมองร้อยละ 2.4 เทียบกับร้อยละ 0.2 ในกลุ่มยาหลอก

ในปัจจุบันการให้ยาสลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันถือเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยที่มาทันเวลา ขนาดยาที่แนะนำคือ 0.9 มก./กก. แบ่งร้อยละ 10 ให้ทางหลอดเลือดดำทันที ที่เหลืออีกร้อยละ 90 ให้หยดใน 1 ชม.

ข้อบ่งชี้

1. อายุ ≥ 18 ปี
2. ได้รับการวินิจฉัยและตรวจยืนยันจาก CT ว่าอาการที่เกิดขึ้นเกิดจากโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดภายในเวลาไม่เกิน 3 ชม.
3. อาการทางระบบประสาทที่เกิดขึ้นมากพอที่สามารถวัดได้จาก NIHSS

ข้อห้าม

1. อาการที่เกิดขึ้นมีความรุนแรงไม่มากหรือหายเองได้ก่อนเริ่มการรักษา
2. ผู้ป่วยเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองหรือได้รับอุบัติเหตุทางสมองอย่างรุนแรงภายใน 3 เดือน
3. ได้รับการผ่าตัดใหญ่ 2 สัปดาห์
4. เคยมีประวัติเลือดออกในสมอง
5. ความดันโลหิตสูงอย่างต่อเนื่องโดยไม่ตอบสนองต่อยาลดความดัน (ความดัน > 185/110 มม.ปรอท)
6. มีอาการหรืออาการแสดงสงสัย subarachnoid hemorrhage
7. มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารหรือทางเดินปัสสาวะภายใน 3 สัปดาห์
8. ได้รับการสวนหลอดเลือดแดงภายใน 1 สัปดาห์ในตำแหน่งที่ไม่สามารถห้ามเลือดโดยการกดทับได้
9. มีอาการชักเป็นอาการนำของโรค
10. ได้รับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดหรือเฮปารินภายใน 48 ชม. ก่อนเกิดอาการ หรือผู้ป่วยที่มีเลือดแข็งตัวช้าผิดปกติ (PTT > 15 วินาที)
11. เกล็ดเลือด < 100,000/ลบ.มม.
12. น้ำตาลในเลือด < 50 หรือ > 400 มก./ดล.

ข้อควรระวัง

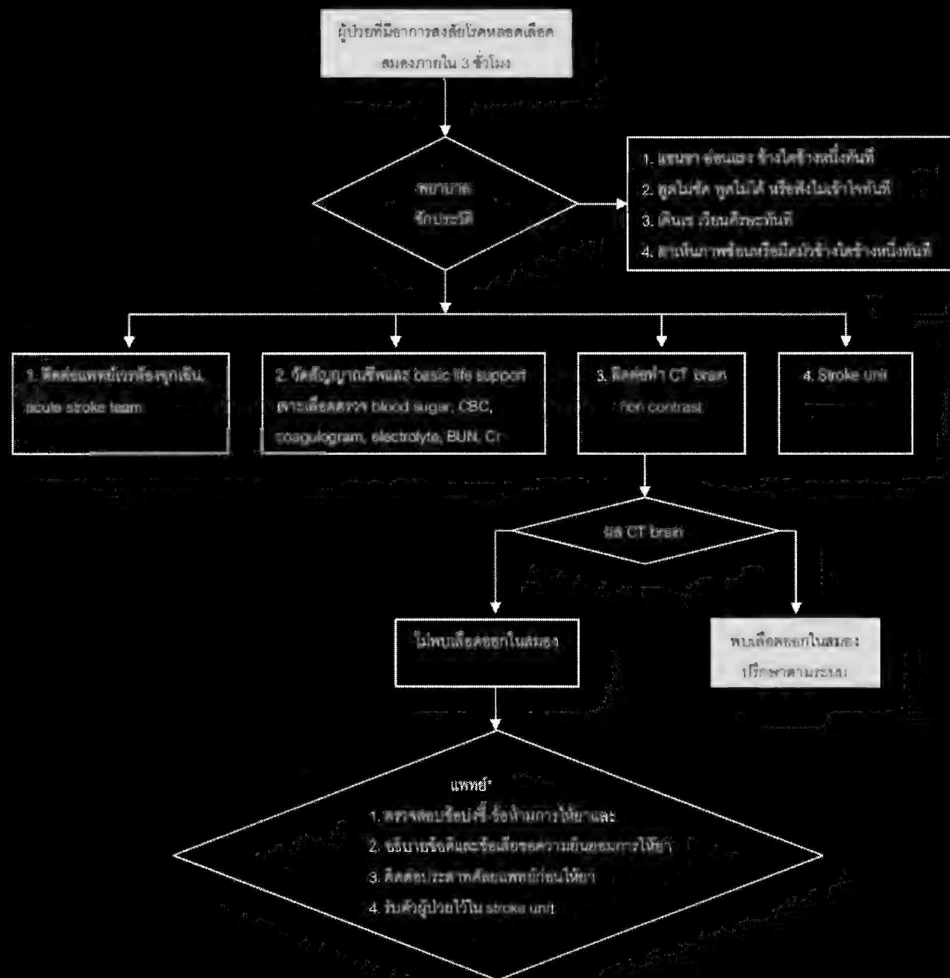
1. หลีกเลี่ยงการให้ยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดภายใน 24 ชั่วโมงของการรักษา
2. หยุดให้ rt-PA ทันทีที่สงสัยว่ามีเลือดออกในสมองและรีบทำการตรวจวินิจฉัยพร้อมทั้งปรึกษาประสาทศัลยแพทย์ทันที
3. ไม่ควรใส่สายยางให้อาหารหรือเปิดหลอดเลือดดำใหญ่หรือแทงหลอดเลือดแดงภายใน 24 ชม. หลังให้ยาสลายลิ่มเลือด
4. หลีกเลี่ยงการใส่สายสวนปัสสาวะช่วงเวลาที่ให้ยาหรือหลังการให้ยา 30 นาที
5. ควบคุมความดันโลหิตไม่ให้สูง โดยให้ความดัน < 185/110 มม.ปรอท

การรักษาภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด

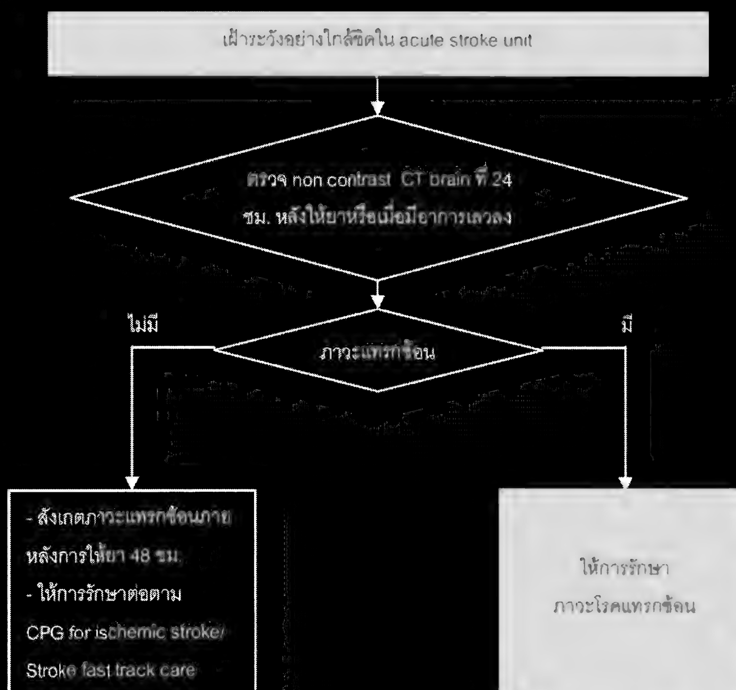
1. อาการและอาการแสดงที่ควรสงสัยว่ามีเลือดออกในสมอง
   - อาการทางระบบประสาทที่เลวลงอย่างฉับพลัน
   - ปวดศีรษะ
   - ความดันโลหิตสูงขึ้นอย่างฉับพลัน
   - คลื่นไส้อาเจียน
2. การปฏิบัติ
   - หยุดให้ยา rt-PA
   - ส่งผู้ป่วยทำ NCCT ทันที
   - เจาะเลือดตรวจ PT, aPTT และ platelet count, เตรียม FFP ประมาณ 10 มล./กก.
   - แจ้งแพทย์ประสาทวิทยา ประสาทศัลยแพทย์ เพื่อเตรียมพร้อมในกรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด
3. เมื่อมีเลือดออกในสมอง
   - ตรวจสอบผลการตรวจ PT, aPTT และ platelet count
   - ปรึกษาประสาทศัลยแพทย์ทันที
   - ให้ FFP 10 มล./กก.
   - ประชุมปรึกษาแนวทางการรักษาร่วมกันทางด้านศัลยกรรมและอายุรกรรม
   - พิจารณาทำ NCCT ซ้ำเพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของขนาดของก้อนเลือดภายใน 24 ชม.

สรุปแนวทางการรักษาและติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยาสลายลิ่มเลือดดัง **ภาพที่ 44.8** และ **44.9**

Neurol



ภาพที่ 44.8 แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยาสลายลิ่มเลือด



ภาพที่ 44.9 แนวทางการผู้ป่วยที่ได้รับยาสลายลิ่มเลือด

การรักษาผู้ป่วย TIA

ผู้ป่วย TIA มีโอกาสเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำร้อยละ 5-8 ภายใน 48 ชม. การประเมินเพื่อแยกผู้ป่วยที่มีโอกาสเสี่ยงสูงที่จะเกิดซ้ำจึงสำคัญในการตัดสินใจรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาลรวมทั้งทำการสืบค้นเพิ่มเติมอย่างรวดเร็วเพื่อหาสาเหตุของ TIA และทำการป้องกันอย่างทันท่วงที

Rothwell และคณะได้สร้างระบบคะแนน ABCD ขึ้นในปี ค.ศ. 2005[25] โดยพบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคสมองขาดเลือดหลังเกิด TIA ใน 90 วัน ได้แก่ อายุ ความดันโลหิตแรกรับ อาการของผู้ป่วย และระยะเวลาที่มีอาการ โดยนำมาคิดคะแนนเป็น ABCD score คะแนนสูงสุด 6 คะแนน โดยมีรายละเอียด คือ

Age คือ อายุ ให้คะแนน 1 ในผู้ป่วยที่มีอายุ ≥ 60 ปี และให้คะแนน 0 ในผู้ป่วยที่มีอายุ < 60 ปี

Blood pressure คือ ความดันโลหิตแรกประเมิน ให้คะแนน 1 ในผู้ป่วยที่ความดัน ≥ 140/90 มม.ปรอทและให้คะแนน 0 ในผู้ป่วยที่ความดัน < 140/90 มม.ปรอท

Clinical manifestation หมายถึง อาการที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ ให้คะแนน 2 ในผู้ป่วยที่มีอาการอ่อนแรงครึ่งซีก ให้คะแนน 1 ในผู้ป่วยที่มีความผิดปรกติด้านการใช้ภาษาหรือการพูดแต่ไม่มีอ่อนแรง และให้คะแนน 0 สำหรับผู้ป่วยที่มาด้วยอาการอื่นๆ

Duration of symptom หมายถึง ระยะเวลาที่มีอาการ ให้คะแนน 2 ในผู้ป่วยที่มีอาการอยู่นาน ≥ 60 นาที ให้คะแนน 1 ในผู้ป่วยที่มีอาการนาน 10-59 นาที และคะแนน 0 ในผู้ป่วยที่มีอาการ < 10 นาที

การศึกษาเดียวกันนี้และการศึกษาอื่นๆอีกหลายชิ้นได้ยืนยันความแม่นยำ (validate) ของคะแนน ABCD พบว่าโอกาสเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำภายใน 7 วันหลังจากการเกิด TIA มีความสัมพันธ์กับคะแนนที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

ต่อมามีงานวิจัยที่รวมเอาการวินิจฉัยโรคเบาหวานเข้ารวมกับคะแนนดังกล่าวและตั้งชื่อว่าเป็น ABCD2 Score[26] และมีการศึกษาล่าสุดนำเอาผลการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ผลอัลตราซาวนด์หลอดเลือดแดงแคโรติด และผลตรวจ diffusion weighted MRI มาประกอบเพิ่มเติมจะทำให้การทำนายความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำได้แม่นยำมากขึ้นโดยปรับเปลี่ยนชื่อเป็น ABCD3I Score[27] ซึ่งได้เพิ่มเติมการให้คะแนนต่อไปนี้

Dual transient ischemic attack คือ การที่ผู้ป่วยมีประวัติเกิดภาวะสมองขาดเลือดชั่วขณะซ้ำ 2 ครั้งในช่วง 7 วันก่อนพบแพทย์ (1 คะแนน)

Investigation ประกอบด้วย diffusion weighted MRI พบร่องรอยของการขาดเลือดในสมอง (1 คะแนน) และการตรวจพบหลอดเลือดแดงแคโรติดตีบ (1 คะแนน)

คะแนน ABCD, ABCD2 และ ABCD3I ที่มีค่าสูงขึ้นบ่งถึงความเสี่ยงของการเกิดซ้ำที่เพิ่มขึ้นตามลำดับ โดยทั่วไปถือว่าผู้ป่วยที่ได้คะแนน ≥ 4 จัดเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงและควรรับไว้ใน รพ. อย่างน้อย 48 ชม. เพื่อ

1. สังเกตอาการในกรณีที่เกิดอาการซ้ำจะได้ให้การรักษาด้วยยาสลายลิ่มเลือดได้อย่างทันท่วงที

2. รีบสืบค้นหาสาเหตุของ TIA ตาม TOAST classification ให้เสร็จสิ้นโดยเร็วเพื่อให้การป้องกันที่เหมาะสมต่อไป เช่น หากพบภาวะหลอดเลือดแดงแคโรติดตีบรุนแรงควรที่จะได้รับการผ่าตัดหลอดเลือดหรือขยายหลอดเลือดโดยใส่ขดลวดค้ำยัน ซึ่งการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจะได้ประโยชน์สูงสุดถ้าได้รับการผ่าตัดหรือแก้ไขภายใน 2 สัปดาห์หลังเกิดอาการ[28] นอกจากนี้การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่ตรวจพบภาวะ atrial fibrillation จะสามารถลดอัตราการเกิดซ้ำได้ถึง 2 ใน 3

Neurol

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. The World Health Report 2004 : Changing History. Geneva: World Health Organization, 2004.
2. Nilanont Y, Nidhinandana S, Suwanwela N, et al. Hospital Resources and Quality of Acute Stroke Care in Thailand: A Multicenter Countrywide Cohort Study. in press.
3. Murray CJ. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. Bull World Health Organ 1994;72:429-45.
4. Bureau of Policy and Strategy MoPH. Thailand Health Profile 2005-2007. Bangkok, Thailand, 2007.
5. A classification and outline of cerebrovascular diseases. II. Stroke 1975;6:564-616.
6. Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. Stroke 1999;30:1174-80.
7. Engelter ST, Provenzale JM, Petrella JR, Alberts MJ. Diffusion MR imaging and transient ischemic attacks. Stroke 1999; 30:2762-3.
8. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, et al. Diffusion-weighted imaging identifies a subset of lacunar infarction associated with

embolic source. Stroke 1999;30:2644-50.

9. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack-proposal for a new definition. N Engl J Med 2002; 347:1713-6.
10. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. Stroke 2009;40:2276-93.
11. Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Warlow C. Prognosis of transient ischemic attacks in the Oxfordshire Community Stroke Project. Stroke 1990;21:848-53.
12. Lisabeth LD, Ireland JK, Risser JM, et al. Stroke risk after transient ischemic attack in a population-based setting. Stroke 2004;35:1842-6.
13. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. JAMA 2000;284:2901-6.
14. Whisnant JP, Matsumoto N, Elveback LR. Transient cerebral ischemic attacks in a community. Rochester, Minnesota, 1955 through 1969. Mayo Clin Proc 1973;48:194-8.
15. Siesjo BK. Cerebral circulation and metabolism. J Neurosurg 1984;60:883-908.
16. Powers WJ. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. Ann Neurol 1991;29:231-40.
17. Yonas H, Pindzola RR. Physiological determination of cerebrovascular reserves and its use in clinical management. Cerebrovasc Brain Metab Rev 1994;6:325-40.
18. Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA. Cortical evoked potential and extracellular K+ and H+ at critical levels of brain ischemia. Stroke 1977;8:51-7.
19. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993;24:35-41.
20. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 1990;21:637-76.
21. Bogousslavsky J, Hachinski VC, Boughner DR, Fox AJ, Vinuela F, Barnett HJ. Clinical predictors of cardiac and arterial lesions in carotid transient ischemic attacks. Arch Neurol 1986; 43:229-33.
22. Pessin MS, Duncan GW, Mohr JP, Poskanzer DC. Clinical and angiographic features of carotid transient ischemic attacks. N Engl J Med 1977;296:358-62.
23. Kimura K, Minematsu K, Yasaka M, Wada K, Yamaguchi T. The duration of symptoms in transient ischemic attack. Neurology 1999;52:976-980.
24. Fisher CM. Vertigo in cerebrovascular disease. Arch Otolaryngol 1967;85:529-34.
25. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. Lancet 2005;366:29-36.
26. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. Lancet 2007;369:283-92.
27. Áine M, Gregory WA, Pierre A, et al. Addition of brain and carotid imaging to the ABCD2 score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack: a multicentre observational study. Lancet Neurology 2010;9:1060-9.
28. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. Lancet 2004; 363:915-24.

45 Neurodegenerative Disease

ศรัทธาวุธ วงษ์เวียงจันทร์

บทนำ

Neurodegenerative disease เป็นกลุ่มโรคที่เกิดจากการเสื่อมสภาพในแง่ของโครงสร้างและหน้าที่ของเซลล์ประสาท ได้แก่ Parkinson disease, Alzheimer disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Huntington disease ซึ่งในงานวิจัยปัจจุบันเชื่อว่าการเกิดโรคในกลุ่มนี้มีหลักคล้ายคลึงกัน คือ พันธุกรรม การเปลี่ยนแปลงหรือการสะสมโปรตีนที่ผิดปกติในเซลล์ และการทำงานของไมโตคอนเดรียที่ผิดปกติ เป็นต้น ในบทความนี้จะกล่าวถึง neurodegenerative disease ที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ ได้แก่ โรค Alzheimer disease และ Parkinson disease ในแง่ของอาการและอาการแสดง การวินิจฉัยในปัจจุบัน

Alzheimer Disease

Alzheimer disease เป็น neurodegerative disease ที่พบบ่อยที่สุด และเป็นสาเหตุของภาวะสมองเสื่อมที่พบบ่อยที่สุด

อาการทางคลินิก

ความจำ

เป็นอาการหลักของ Alzheimer disease มักพบตั้งแต่ระยะแรกๆของโรค โดยมีลักษณะเฉพาะตัวคือ จะสูญเสียความจำส่วน episodic memory ซึ่งเป็นความจำที่เกี่ยวกับเหตุการณ์ในชีวิต ส่วนของเนื้อสมองที่รับผิดชอบหน้าที่นี้ได้แก่ mesial temporal cortex แต่ความจำที่เกี่ยวกับสมองส่วนอื่นๆ เช่น สมองส่วนหน้า ซึ่งรับผิดชอบในความจำส่วนที่เรียกว่า procedural memory เป็นความจำในเรื่องของการทำงาน และกระบวนการการเรียนรู้มักจะยังปกติดีอยู่ในช่วงต้นของการดำเนินโรค

Episodic memory แบ่งเป็น

- Immediate memory เช่น ให้จำชื่อของทันทีแล้วพูดออกมา
- Memory of recent event ได้แก่ ความจำที่เพิ่งเกิดขึ้นไม่นาน เช่น มื้ออาหารที่เพิ่งทานไปเมื่อเช้า
- Memory of more distant event ได้แก่ เหตุการณ์ในชีวิตที่เกิดขึ้นนานแล้ว เช่น สถานที่ที่ไปเที่ยวเมื่อหลายปีก่อน

จะพบว่า memory of recent event ซึ่งรับผิดชอบโดย hippocampus กับ mesial temporal region จะเสียไปเป็นลำดับแรก ส่วน immediate memory ซึ่งรับผิดชอบโดย prefrontal cortex และ memory of more distant event นั้นมักจะยังดีอยู่ ความจำมักจะค่อยๆ สูญเสียไปอย่างช้าๆ ระยะต่อมาปัญหาความจำก็มักจะเสียในหลายๆส่วนมากขึ้นเรื่อยๆ เช่น immediate memory ส่วน procedural memory นั้นมักจะมีปัญหาเมื่อโรคดำเนินไปมากแล้ว

ในทางปฏิบัติแพทย์ควรให้ผู้ป่วยจำสิ่งของ 3 อย่าง โดยให้ผู้ป่วยทบทวนชื่อสิ่งของทันที และประเมินซ้ำอีกครั้ง เมื่อเวลาผ่านไป 5 - 10 นาที ลักษณะที่เข้าได้กับ Alzheimer disease คือการที่ผู้ป่วยสามารถตอบ immediate recall ได้ แต่ไม่สามารถตอบ recent recall ได้แม้จะให้ตัวช่วยแล้วก็ตาม

ภาษา

ปัญหาด้านภาษาในระยะแรกๆของ Alzheimer disease จะมีปัญหานึกคำพูดไม่ออก พูดวกวน ใช้คำซ้ำๆ โดยแพทย์สามารถประเมินได้จาก verbal fluency test โดยการให้ผู้ป่วยคิดคำพูดตามที่แพทย์สั่งให้ได้มากที่สุด เช่น พูดชื่อสัตว์ ผู้ป่วยจะมีปัญหาในการนึกคำอย่างมาก หรือทดสอบการเรียกชื่อสิ่งของ (naming) ผู้ป่วยจะมีปัญหาในการนึกคำพูดเช่นกัน

Visuospatial skills

ตรวจโดยการให้วาดรูป เช่น intersecting pentagon วาดรูปนาฬิกาแล้วให้เติมเข็มนาฬิกาที่เวลา 11:10 น. การสูญเสีย visuospatial skills นั้นอาจพบได้ในระยะแรกของผู้ป่วย Alzheimer disease บางราย

Insight

ผู้ป่วย Alzheimer disease นั้นมักจะไม่ตระหนักถึงความผิดปกติของตัวเอง (anosognosia) ซึ่งเป็นลักษณะ

ที่สำคัญของ Alzheimer disease และมักจะมีอาการมากขึ้นเรื่อยๆ ตามระยะเวลาของตัวโรค

Apraxia

อาการ apraxia คือการสูญเสียทักษะต่างๆที่เคยได้เรียนรู้มาในอดีต โดยที่ไม่ได้เป็นปัญหาจากการอ่อนแรง ซึ่ง apraxia นี้นั้นมักเกิดหลังจากที่มีอาการ memory impairment และ language problem แล้ว แพทย์สามารถตรวจโดยการให้ผู้ป่วยแสดงท่าทางในชีวิตประจำวันต่างๆ เช่น ทำท่าหวีผม หรือ แปรงฟัน ซึ่งเมื่อเป็นมากขึ้นจะทำให้ผู้ป่วยช่วยเหลือตนเองได้น้อยลง

Executive function

ในระยะแรกของผู้ป่วย Alzheimer disease นั้น executive function มักจะยังดีอยู่ เมื่ออาการเป็นมากขึ้นเรื่อยๆจะพบปัญหา executive impairment มากขึ้นเรื่อยๆ เช่น มีปัญหาในเรื่องของบุคลิกภาพ การคิด การตัดสินใจต่างๆ จะลำบากมากขึ้น

การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัย definite Alzheimer disease นั้นต้องอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อสมองซึ่งไม่ทำกันในทางปฏิบัติ เพราะฉะนั้นการวินิจฉัย Alzheimer disease ในเวชปฏิบัติจึงอาศัยประวัติและตรวจร่างกายเป็นหลักแล้วประเมินตามเกณฑ์ทางคลินิกร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติและ brain imaging เพื่อสนับสนุนการวินิจฉัยและแยกโรคอื่นๆออกไป

เกณฑ์ทางคลินิก

ตั้งแต่ ค.ศ. 1984 มีการใช้เกณฑ์จาก National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) ซึ่งใช้ชื่อเกณฑ์ว่า NINCDS-ADRDA criteria[4] ในการวินิจฉัย Alzheimer disease ซึ่งพบว่ามีความไวร้อยละ 81 และความจำเพาะร้อยละ 70[5] ล่าสุด DSM criteria มีการปรับปรุงในปี ค.ศ. 2013 โดยใช้ชื่อว่า DSM-5 criteria6 (**ตารางที่ 45.1**)

ตารางที่ 45.1 DSM-5 criteria for Alzheimer disease[6]

A. Evidence of significant cognitive decline from a previous level of performance in ≥ 1 cognitive domains*: • Learning and memory • Language • Executive function • Complex attention • Perceptual-motor • Social cognition
B. The cognitive deficits interfere with independence in everyday activities. At a minimum, assistance should be required with complex instrumental activities of daily living, such as paying bills or managing medications.
C. Cognitive deficits do not occur exclusively in a context of a delirium.
D. The cognitive deficits are not better explained by another mental disorder (e.g. major depressive disorder, schizophrenia).
E. There is insidious onset and gradual progression of impairment in at least two cognitive domains.
F. Either of the following: • Evidence of a causative Alzheimer disease genetic mutation from family history or genetic testing. • All 3 of the following are present: 1) Clear evidence of decline in memory and learning and at least one other cognitive domain. 2) Steadily progressive, gradual decline in cognition, without extended plateaus. 3) No evidence of mixed etiology (i.e. absence of other neurodegenerative disorders or cerebrovascular disease, or another neurological, mental or systemic disease or condition likely contributing to cognitive decline).

* Evidence of decline is based on: concern of the individual, a knowledgeable informant, or the clinician that there has been a significant decline in cognitive function; and a substantial impairment in cognitive performance, preferably documented by standardized neuropsychological testing or, in its absence, another quantified clinical assessment.

ทั้งระบบเก่าและระบบใหม่มีทั้งข้อที่เหมือนเดิมและที่ต่างไปจากเดิม โดยสิ่งที่ทั้ง 2 ระบบยังคงเหมือนกันคือ ผู้ป่วยต้องมีปัญหาในเรื่องความจำประกอบกับการเสียการทำงานอย่างน้อยอีก 1 domain ดังกล่าวในตาราง สิ่งที่ DSM-5 แตกต่างจากระบบเดิม คือ

1. เปลี่ยนชื่อการวินิจฉัย probable Alzheimer disease เป็น major neurocognitive disorder due to Alzheimer disease

2. เปลี่ยนการใช้ cognitive domain ใหม่จากเดิมมี 5 domain ได้แก่ memory, aphasia, apraxia, agnosia and executive function เป็นระบบใหม่มี 6 domain ได้แก่ learning and memory, language, executive function, complex attention, perceptual-motor, และ social cognition

3. ระบบใหม่ได้รวมถึงการตรวจทางพันธุกรรมที่สนับสนุนการวินิจฉัย Alzheimer disease ร่วมด้วย

ภาพรังสีสมอง

การตรวจภาพรังสีสมองในผู้ป่วยสมองเสื่อมนั้นมีวัตถุประสงค์เพื่อแยกโรคอื่นๆ ออกไป เช่น โรคหลอดเลือดสมอง, chronic subdural hematoma, เนื้องอกในสมอง, normal pressure hydrocephalus แต่หากกรณีที่สงสัย Alzheimer disease นั้นควรตรวจคลื่นแม่เหล็ก (MRI) จะได้รายละเอียดที่ดีกว่า เช่น ประเมิน hippocampal volume หรือ atrophy[7]

การดำเนินโรค

มักค่อยๆดำเนินไปอย่างช้าๆ การตรวจ Mini-Mental State Examination ผู้ป่วยทั่วไปคะแนนมักจะลดลง 3-3.5 คะแนนต่อปี1 มีผู้ป่วย < ร้อยละ 10 ที่คะแนนลดลงอย่างรวดเร็ว 5-6 คะแนนต่อปี[2]

อัตรารอดชีวิตเฉลี่ย 3-8 ปี3 ผู้ป่วยมักเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนจากการช่วยเหลือตนเองไม่ได้ เช่น ติดเชื้อ ขาดสารอาหาร

โดยสรุป Alzheimer disease เป็น neurodegenerative disease ที่สำคัญและพบบ่อย การวินิจฉัยมีเกณฑ์ที่แน่นอนซึ่งแม้จะมีการปรับปรุงแต่พบว่าไม่ได้ต่างจากเดิมมากนัก จำเป็นต้องแยกโรคอื่นๆ ออกไปก่อน เช่น delirium, โรคซึมเศร้า, โรคจิตเภท, ไทรอยด์ต่ำ, ภาวะขาดวิตามินบี 12, โรคหลอดเลือดสมอง, เนื้องอกในสมอง, chronic subdural hematoma และ normal pressure hydrocephalus การประเมินผู้ป่วยต้องประเมินทั้งในองค์รวมและแยกแต่ละ domain

Parkinson Disease

Parkinson disease เป็น chronic, progressive neurodegenerative disorder อีกโรคที่พบบ่อยในผู้สูงอายุ โดยพบในประชากรที่อายุ > 40 ปี ความชุก 100-200 คนจากประชากร 100,000 คน8 แต่มักพบได้บ่อยในผู้ที่อายุ > 60 ปี

อาการทางคลินิก

Parkinson disease ประกอบด้วยอาการหลากหลาย แต่จะมีอาการหลัก (cardinal signs) อยู่ 4 อย่างด้วยกัน ได้แก่ rest tremor, rigidity, bradykinesia และ gait disturbance

Tremor

พบเป็นอาการแรกถึงร้อยละ 70 และพบในผู้ป่วยเกือบทุกราย[9] อาการสั่นของผู้ป่วย Parkinson disease เรียกว่า "pill-rolling tremor" ซึ่งเป็นอาการสั่นขณะพัก (rest tremor) คือ อาการสั่นจะเกิดขึ้นเมื่อไม่ได้ออกแรงต้านแรงโน้มถ่วง หรือ ไม่ได้เกิดขึ้นขณะที่ทำกิจกรรมต่างๆ แต่ก็ไม่ได้เป็นข้อห้ามว่าอาการสั่นจาก Parkinson disease จะไม่เกิดในช่วงที่ออกแรงต้านแรงโน้มถ่วง (postural tremor) หรือขณะที่ทำกิจกรรมต่างๆ (action tremor) ความถี่ในการสั่นของผู้ป่วย Parkinson disease นั้นอยู่ระหว่าง 3-7 Hz โดยที่อาการมักจะเริ่มที่มือข้างเดียวก่อน แล้วจะลามเป็น 2 ข้างเมื่อผู้ป่วยมีอาการมาแล้วหลายปี แต่เมื่อมีอาการทั้ง 2 ข้างแล้วนั้นข้างที่เริ่มมีอาการก่อนก็มักจะรุนแรงและชัดเจนกว่าอีกข้างอยู่เสมอตลอดระยะเวลาของตัวโรค

อาการสั่นนั้นนอกจากจะมีอาการที่มือแล้ว ยังสามารถพบอาการสั่นได้ที่ขา ปาก คาง หรือลิ้นได้ แต่มักจะไม่ค่อยมีอาการสั่นของศีรษะ ซึ่งพบในโรค essential tremor ได้บ่อยกว่า อาการสั่นจะแย่ลงหากมีตัวกระตุ้นเช่น ความกังวล ความตื่นเต้น หรือความเครียด

ผู้ป่วย Parkinson disease บางรายมีอาการสั่นที่เรียกว่า re-emergent tremor[10] ซึ่งเป็น postural tremor โดยที่จะเกิดการสั่นหลังจากยกแขนต้านแรงโน้มถ่วงอยู่หลายวินาที ทำให้บางครั้งแยกได้ยากกับการสั่นจาก essential tremor แต่ re-emergent tremor นั้นจะมีความถี่ของการสั่นเข้าได้กับ Parkinson disease มากกว่า essential

tremor

การตรวจร่างกายเพื่อหาอาการสั่นในผู้ป่วย Parkinson disease ทำได้โดยให้ผู้ป่วยนั่งสบายๆ วางแขนไว้ที่หน้าตัก ดึงดูดความสนใจของผู้ป่วยด้วยการชวนผู้ป่วยพูดคุย ให้ผู้ป่วยคิดเลข หรือ ให้ใช้แขนอีกข้างทำกิจกรรมซ้ำๆไปมา เช่น กำแบมือ หรือแม้แต่ให้ผู้ป่วยเดินไปมา วิธีต่างๆเหล่านี้สามารถทำให้เห็นอาการสั่นของผู้ป่วยได้ชัดเจนมากขึ้น

Bradykinesia

คือการขยับได้ช้าลง เป็นอาการหลักที่ทำให้ผู้ป่วย Parkinson disease มีปัญหาในการใช้ชีวิต ผู้ป่วยอาจบรรยายอาการนี้ได้หลากหลาย เช่น อ่อนแรง อ่อนเพลีย สั่งงานได้ยากขึ้น เช่น ติดกระดุม ผูกเชือกรองเท้า เขียนหนังสือได้ยากขึ้น ถ้าเกิดขึ้นที่ขาจะทำให้ เดินก้าวขาลำบาก เดินลากเท้า ลุกขึ้นจากเก้าอี้ลำบาก โดยอาการจะเหมือนกับใน rest tremor คือมักจะเริ่มมีอาการที่ข้างใดข้างหนึ่งก่อน โดยที่จะลามมาเป็นทั้ง 2 ข้างเมื่อตัวโรคเป็นมากขึ้น

การตรวจร่างกายเพื่อประเมิน bradykinesia ทำได้โดยสังเกตจากความเร็ว (speed) ความกว้าง (amplitude) ในการทำ finger tapping, hand gripping, pronation-supination hand movement หรือหากตรวจเท้าก็ให้ทำ heel or toe tapping

Bradykinesia อาจพบที่ศีรษะร่วมด้วยได้ โดยการแสดงอารมณ์ทางสีหน้าน้อยลงที่เรียกว่า masked facial expression หรือ hypomimia กระพริบตาห่างขึ้น พูดเสียงเบาลง (hypophonia) พูดคำหรือประโยคซ้ำๆ (palilalia) กลืนอาหารลำบาก (dysphagia) และน้ำลายไหล (drooling) ได้

Rigidity

คือภาวะที่มีแรงต้านต่อการเคลื่อนไหว พบร้อยละ 90 ของผู้ป่วย[9] โดยจะต้านต่อการเคลื่อนไหวที่เรียกว่า passive movement ลักษณะคล้ายกับฟันเฟืองคือ ต้านสลับกับคลาย เรียกว่า cogwheel rigidity ซึ่งจะเห็นชัดเมื่อทำการตรวจร่างกาย เพราะฉะนั้นการตรวจร่างกายก็คือให้ขยับ passive movement ของข้อต่างๆ เช่น ข้อมือ ข้อศอก ในลักษณะที่เหยียดสุด งอสุดไปมา สามารถกระตุ้นให้เห็นชัดขึ้นโดยการให้ดึงความสนใจไปที่มืออีกข้างหนึ่งคล้ายกับการดึงความสนใจขณะที่ตรวจ tremor ดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น

ตารางที่ 45.2 UK Parkinson Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria[11]

ขั้นที่ 1 วินิจฉัย Parkinsonian Syndrome

- Bradykinesia
- ≥ 1 ข้อต่อไปนี้
  - Muscular rigidity
  - 4-6 Hz rest tremor
  - Postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction

ขั้นที่ 2 Exclusion criteria for Parkinson disease

- History of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
- History of repeated head injury
- History of definite encephalitis
- Oculogyric crisese
- Neuroleptic treatment at onset of symptoms
- More than on affected relative
- Sustained remission
- Strictly unilateral features after 3 years
- Supranuclear gaze palsy
- Cerebellar signs
- Early severe autonomic involvement
- Early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis
- Babinski sign
- Presence of cerebral tumor or communication hydrocephalus on imaging study
- Negative response to large doses of levodopa in absence of malabsorption
- MPTP exposure

ขั้นที่ 3 Supportive prospective positive criteria for Parkinson disease

(ต้องมี ≥ 3 ข้อร่วมกับมีขั้นที่ 1 จึงจะ definite Parkinson disease)

- Unilateral onset
- Rest tremor present
- Progressive disorder
- Persistent asymmetry affecting side of onset most
- Excellent response (70-100%) to levodopa
- Severe levodopa-induced chorea
- Levodopa response for ≥ 5 years
- Clinical course ≥ 10 years

Gait disturbance

เป็น cardinal sign ที่พบหลังสุด ผู้ป่วย Parkinson disease จะมีปัญหาด้าน gait disturbance ก็ต่อเมื่ออาการเป็นค่อนข้างมากแล้ว เพราะฉะนั้นหากผู้ป่วยที่มีอาการของ Parkinson disease แต่มีปัญหาด้านการเดินอย่างรวดเร็ว หรือมีอาการล้มตั้งแต่ในช่วงแรกของตัวโรค ควรจะต้องนึกถึงโรคอื่นๆ ในกลุ่มนี้ เช่น progressive supranuclear palsy หรือ multiple system atrophy

อาการของ gait disturbance ได้แก่ การลุกจากเก้าอี้ลำบาก ลักษณะท่าทางการยืนจะโน้มตัวไปข้างหน้าคล้ายคนหลังค่อม (stooped posture) แต่หากบริเวณของหลังที่โน้มไปข้างหน้าเป็นบริเวณ thoraco-lumbar จะเรียกว่า camptocormia การเริ่มก้าวขาลำบาก (freezing) เดินซอยเท้าสั้นๆ (shuffling, short-stepped gait) การทรงตัวมีปัญหามีแนวโน้มที่จะล้มไปข้างหน้า (festination) กลับตัวลำบาก (en-bloc turning)

การวินิจฉัยโรค

ใช้อาการทางคลินิกเป็นหลัก เพราะฉะนั้นในกลุ่มโรคที่เรียกว่า Parkinsonism ซึ่งประกอบด้วยโรคและสาเหตุมากมายที่จำเป็นต้องแยกโรคต่างๆ ออกไปก่อนที่จะวินิจฉัยว่าเป็น Parkinson disease เกณฑ์ที่ใช้แพร่หลายได้แก่ UK Parkinson's Disease Society (UKPDS) Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria[11] (ตารางที่ 45.2) ซึ่งมีขั้นตอนในการให้การวินิจฉัย 3 ขั้นตอน คือ

1. วินิจฉัย Parkinsonian Syndrome เพื่อคัดกรองอาการของ parkinsonian syndrome ทั้งหมด ซึ่งประกอบด้วย Parkinson disease และ non-Parkinson disease

2. Exclusion criteria ของ Parkinson disease เพื่อมองหาอาการต่างๆ ที่เข้ากับ non-Parkinson disease ออกไป

3. Supportive prospective positive criteria for Parkinsonñs disease เพื่อมองหาว่าลักษณะต่างๆในขั้นนี้ช่วยสนับสนุนว่าผู้ป่วยน่าจะเป็น Parkinson disease จริง

การวินิจฉัยแยกโรค

จาก UKPDS Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria[11] นั้นในขั้นที่ 2 นั้นมีโรคที่ต้องแยกออกไปก่อนจะวินิจฉัย Parkinson disease ภาวะสำคัญที่ต้องแยกโรคได้แก่

1. **Secondary parkinsonism**[12] (ตารางที่ 45.3)
2. **Parkinson plus syndrome**[12] (ตารางที่ 45.4)

จะเห็นได้ว่าอาการหลักและหลักการวินิจฉัย Parkinson disease เป็นอาการทางการเคลื่อนไหว (motor) เป็นหลัก ปัจจุบันพบว่า Parkinson disease มีอาการที่ไม่เกี่ยวกับการเคลื่อนไหว (non-motor) ด้วย[13] (ตาราง

ตารางที่ 45.3 Secondary parkinsonism

Infectious	Drug induced	Metabolic
Encephalitis lethargica and other viral infections (e.g. AIDS, PML)	Dopamine-receptor blocker	Hypoxia
Prion disease	Neuroleptic: phenothiazine, butyrophenone, risperidone, olanzapine	Hypoparathyroidism
Neurosyphilis	Dopamine-depleting drug: tetrabenazine	Familial basal ganglia calcification
Toxoplasmosis	Other drugs: valproic acid, calcium channel blocker	Extrapontine myelinolysis
Cranial trauma	Toxic	Chronic liver failure
Striatal variant of dementia pugilistica	Carbon monoxide	Wilson's disease
Chronic subdural haematoma	Cyanide	Miscellaneous
Mid-brain trauma	MPTP	Huntington's disease
Vascular lesion	Manganese	SCA mutations
Brain tumor		FTDP-17
Supratentorial and brainstem tumor		Neuroacanthocytosis
Arteriovenous malformation		Dentatorubropallidal-luysian atrophy
		Normal pressure hydrocephalus
		Psychogenic

PML, progressive multifocal leucoencephalopathy; MPTP, 1-methyl-4-pnenyl-4-propionoxypiperidine; FTDP-17, frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17

ตารางที่ 45.4 ลักษณะที่พบบ่อยของ Parkinson disease และ Parkinson plus syndrome

	PD	DLB	MSA	PSP	CBD
Dementia		+			
Apraxia					+
Akinesia	+	+	+	+	+
Rigidity	+	+	+	+	+
Tremor	+	+			
Gait disorder		+	+	+	+
Falls		+		+	+
Dysarthria		+	+	+	+
Dysphagia		+		+	
Gaze palsy				+	
Autonomic failure			+		

PD, Parkinson disease; DLB, dementia with Lewy bodies; MSA, multiple system atrophy; PSP, progressive supranuclear palsy; CBD, corticobasal degeneration

ตารางที่ 45.5 Non-motor symptom complex ใน Parkinson disease[13]

Neuropsychiatric symptoms	Autonomic symptoms	Gastrointestinal symptoms
Depression, apathy, anxiety	Bladder disturbances	Dribbling of saliva
Anhedonia	Urgency	Ageusia
Attention deficit	Nocturia	Dysphagia and choking
Hallucinations, illusion, delusions	Frequency	Reflux, vomiting
Dementia	Sweating	Nausea
Obsessional behaviour (usually drug induced),	Orthostatic hypotension	Constipation
repetitive behaviour	Falls related to orthostatic hypotension	Unsatisfactory voiding of bowel
Confusion	Coat-hanger pain	Fecal incontinence
Delirium (could be drug induced)	Sexual dysfunction	**Other symptoms**
Panic attacks	Hypersexuality (likely to be drug induced)	Fatigue
Sleep disorders	Erectile impotence	Diplopia
Restless legs and periodic limb movements	Dry eyes (xerostomia)	Blurred vision
REM sleep behaviour disorder and REM loss	Sensory symptoms	Seborrhoea
of atonia	Pain	Weight loss
Non-REM-sleep related movement disorders	Paraesthesia	Weight gain (possibly drug induced)
Excessive daytime somnolence	Olfactory disturbance	
Vivid dreaming		
Insomnia		
Sleep disordered breathing		

ที่ 45.5) ซึ่งอาจเกิดจากตัวโรคหรือผลข้างเคียงของการรักษาก็ได้ อาการทาง non-motor ที่สำคัญและแพทย์ควรจะต้องระลึกถึงเสมอคือ ท้องผูก, การได้กลิ่นบกพร่อง, REM sleep behavior disorder และซึมเศร้า เนื่องจากมักเกิดขึ้นก่อนอาการทางการเคลื่อนไหว[13]

ภาพรังสีสมอง

โดยทั่วไปการวินิจฉัย Parkinson disease อาศัยอาการทางคลินิกเป็นหลัก ไม่จำเป็นต้องส่งตรวจภาพรังสีสมอง แต่การตรวจคลื่นแม่เหล็กสมองนั้นมีประโยชน์อย่างมากในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการของ Parkinson disease

ตารางที่ 45.6 ลักษณะทางคลื่นแม่เหล็กสมองของ degenerative parkinsonism[12]

Parkinsonian disorder	ลักษณะทางคลื่นแม่เหล็กสมอง
Parkinson's disease	Substantia nigra signal void on high-field MRI
Multisystem atrophy	Infratentorial pathology
	Medullary and pontine atrophy
	Cerebellar and dentate atrophy
	Hyperintensity of middle cerebellar peduncle, cerebellum, inferior olives, pontine fibres (hot-cross bun sign)
	Dilated fourth ventricle
	Supratentorial pathology
	Putaminal atrophy and/or hypointensity
	Putaminal lateral hyperintensity (slit sign)
Progressive supranuclear palsy	Dilated 3rd ventricle
	Midbrain atrophy
	Globus pallidus hyperintensity
	Nucleus ruber hyperintensity
	Frontal cortical atrophy
	Temporal cortical atrophy
Corticobasal degeneration	Asymmetric parietal cortical atrophy

แต่สงสัยว่าจะเป็น Parkinsonian disorder จากภาวะอื่นๆ ดัง ตารางที่ 45.6

เอกสารอ้างอิง

1. Clark CM, Sheppard L, Fillenbaum GG, Galasko D, Morris JC, Koss E, et al. Variability in annual Mini-Mental State Examination score in patients with probable Alzheimer disease: a clinical perspective of data from the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. Arch Neurol 1999;56:857-62.
2. Schmidt C, Wolff M, Weitz M, Bartlau T, Korth C, Zerr I. Rapidly progressive Alzheimer disease. Arch Neurol 2011;68:1124-30.
3. Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, Tang MX, Schupf N, Stern Y. Survival in Alzheimer disease: a multiethnic, population-based study of incident cases. Neurology 2008;71: 1489-95.
4. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984;34:939-44.
5. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chuit H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Neurology 2001;56: 1143-53.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.
7. Barkhof F, Polvikoski TM, van Straaten EC, Kalaria RN, Sulkava R, Aronen HJ, et al. The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old. Neurology 2007;69:1521-7.
8. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. N Engl J Med 1998;339:1044-53.
9. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967;17:427-42.
10. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. JNNP 1999;67:646-50.
11. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. JNNP 1992;55:181-184.
12. Eduardo T, Gregor W, Werner P. The diagnosis of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2006;5:75-86.
13. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol 2006;5:235-45.

46 Demyelinating Disease

ศรัทธาวุธ วงษ์เวียงจันทร์

บทนำ

โรคหรือภาวะที่มีผลต่อปลอกหุ้มเส้นประสาท (demyelinating disease) แบ่งเป็น 2 ประเภท ได้แก่

1. Peripheral nervous system (PNS) demyelinating disease เช่น Guillain-Barre syndrome (GBS) และ chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)

2. Central nervous system (CNS) demyelinating disease เช่น multiple sclerosis (MS), neuromyelitis optica (NMO) ฯลฯ

ในบทความนี้นั้นจะกล่าวถึงภาวะ CNS demyelinating disease เป็นหลัก

สาเหตุ

สาเหตุของ CNS demyelination เกิดได้จากหลายสาเหตุ (**ตารางที่ 46.1**) โดยอาจแบ่งเป็น

- **Primary demyelinating disorders** เกิดจากโรคออโตอิมมูน
- **Secondary demyelinating disorders** เกิดจากหลายสาเหตุ เช่น การติดเชื้อ, การขาดเลือด, เมตาบอลิก หรือพันธุกรรม

ตารางที่ 46.1 สาเหตุของภาวะ CNS demyelination

กลุ่มโรค	โรคที่เป็นสาเหตุ
Primary	
Recurrent	Multiple sclerosis (MS)
	Neuromyelitis optica (NMO)
Monophasic disorder	Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)
	Acute hemorrhagic leukoencephalitis
	Clinical Isolated syndromes (CIS)
Secondary	
Hereditary disorders	Phenylketonuria, other aminoacidurias
	Tay-Sachs, Niemann-Pick, and Gaucher diseases
	Hurler syndrome
	Krabbe disease and other leukodystrophies
	Adrenoleukodystrophies
	Adrenomyeloneuropathy
	Leber hereditary optic atrophy
Hypoxia and ischemia	Carbon monoxide toxicity
	Hypoxic cerebral demyelination
	Progressive subcortical ischemic demyelination
Metabolic	Osmotic demyelination syndrome
	Demyelination of the corpus callosum (Marchiafava-Bignami disease)
Direct viral infection	Progressive multifocal leukoencephalopathy
	Subacute sclerosing panencephalitis
	Tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy
Toxin	Alcohol
	Intrathecal chemotherapy

ภาวะ CNS demyelination นั้นควรจะต้องคิดถึงเสมอให้การวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่มีอาการดังต่อไปนี้

- Multifocal deficits
- Acute onset โดยเฉพาะในผู้ป่วยอายุน้อย
- เกิดอาการหลังจากมีการติดเชื้อหรือได้รับวัคซีน
- อาการบางอย่างที่ทำให้คิดถึง demyelinating disorder เช่น optic neuritis, transverse myelitis, internuclear ophthalomoplegia

ในบทความนี้จะกล่าวถึง primary CNS demyelinating disease ที่พบบ่อยทางคลินิกคือ multiple sclerosis และ neuromyelitis optica ในแง่การวินิจฉัยและการวินิจฉัยแยกโรคทางคลินิก

Multiple Sclerosis

Multiple sclerosis (MS) เป็นภาวะทางระบบประสาทที่เกิดจาก demyelination ที่กระจายอยู่ในหลายตำแหน่งของระบบประสาทส่วนกลาง มักก่อให้เกิดพยาธิสภาพที่ optic nerve, ก้านสมอง, cerebellum, ไขสันหลัง และ cerebral white matter เพราะฉะนั้นอาการของ MS จึงหลากหลายขึ้นอยู่กับส่วนของสมองที่เกิดพยาธิสภาพ เช่น ตามัว ภาพซ้อน กล้ามเนื้อแขนขาอ่อนแรง กลั้นปัสสาวะไม่ได้ การเกิด demyelination นั้นเกิดจากร่างกายมีออโตแอนติบอดีต่อปลอกไมอีลินก่อให้เกิดภาวะ demyelination ขึ้น หลังจากถูกทำลายก็จะเกิดภาวะ remyelination หรือการซ่อมแซมตามมา อาการในผู้ป่วย MS จึงสามารถกำเริบได้หลายครั้ง การวินิจฉัยนั้นมักใช้อาการทางคลินิกที่พบบ่อย (**ตารางที่ 46.2**) ร่วมกับการตรวจคลื่นแม่เหล็กสมอง (MRI) ว่าเข้าได้กับ MS หรือไม่ โดยอาศัย 2010 McDonald MRI criteria เพื่อมองหาภาวะที่เรียกว่า disseminated in space (DIS) และ dissemination in time (DIT) ซึ่งสรุปใน **ตารางที่ 46.3** ซึ่งจาก 2010 McDonald criteria for diagnosis of MS นั้นทำให้การวินิจฉัย MS ทำได้รวดเร็วขึ้นแม้ผู้ป่วยจะมีการเพียงแค่ครั้งแรกครั้งเดียว (clinical isolated syndrome, CIS) แต่หากมีหลักฐานตามเกณฑ์ก็สามารถให้การวินิจฉัยได้

ตารางที่ 46.2 อาการทางคลินิกที่พบได้ใน multiple sclerosis[1]

Typically seen in MS	May be seen in MS
Optic nerve	
Unilateral ON	Bilateral simultaneous ON
Pain on eye movement	No pain
Partial and mainly central visual blurring	No light perception
Normal disc or mild disc swelling	Moderate to severe disc swelling with no hemorrhages
	Uveitis (mild, posterior)
Brainstem / cerebellum	
Bilateral INO	Unilateral INO, facial palsy, facial myokymia
Ataxia and multidirectional nystagmus	Deafness
6th nerve palsy	One-and-a-half syndrome
Facial numbness	Trigeminal neuralgia
Spinal cord	
Partial myelopathy	Complete transverse myelitis
Lhermitte's symptom	Radiculopathy, areflexia
Deafferented hand	Segmental loss of pain and temperature sensation
Numbness	Partial Brown-Sequard syndrome (sparing posterior columns)
Urinary urgency, incontinence, erectile dysfunction	Fecal incontinence
Progressive spastic paraplegia (asymmetrical)	Progressive spastic paraplegia (symmetrical)
Cerebral hemispheres	
Mild subcortical cognitive impairment	Epilepsy
Hemiparesis	Hemianopia

ตารางที่ 46.3 2010 McDonald MRI criteria for demonstration of DIS and DIT[2]

Demonstration of DIS	Demonstration for DIT
T2 lesion ≥ 1 แห่งในอย่างน้อย 2 ใน 4 บริเวณต่อไปนี้ 1. Periventricular 2. Juxtacortical 3. Infratentorial 4. Spinal cord	• New T2 and/or gadolinium-enhancing lesion on follow-up MRI, with reference to a baseline scan, irrespective of the timing of the baseline MRI • Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesion at any time

ตารางที่ 46.4 ความแตกต่างระหว่าง MS กับ NMO[1]

NMO	MS
Transverse myelitis	
Severe episode, complete myelitis	Less severe, incomplete myelitis
MRI spine: longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) (≥ 3 vertebral body segments)	MRI spine: <3 vertebral body segments
Optic neuritis	
Severe episode	Less severe
Bilateral	Unilateral
Incomplete recovery	High incidence of complete recovery
Brain involvement	
Not fulfill typical criteria for MS	Fulfill typical criteria for MS
Predilection region with high expression of aquaporin 4; hypothalamus, medulla, and other brainstem area	
CSF oligoclonal band IgG[4]	
Detected in 10-20%	Detected in 70-90%
Serum NMO-IgG autoantibody[5]	
Specificity > 90%	-

การตรวจน้ำไขสันหลังใน MS[3]

การตรวจน้ำไขสันหลังในผู้ป่วยที่สงสัย MS นั้นมุ่งหวังเพื่อจะตรวจพบ oligoclonal band (OCB) IgG ที่สูงขึ้นในน้ำไขสันหลังแต่ไม่พบในซีรั่ม ซึ่ง OCB IgG ที่ตรวจพบเฉพาะในน้ำไขสันหลังนั้นบ่งถึงภาวะการอักเสบในระบบประสาทส่วนกลางที่เป็นผลจากการตอบสนองของ B-cell ซึ่งพบถึงร้อยละ 90 ของผู้ป่วยโรค MS

Neuromyelitis Optica (NMO)

Neuromyelitis optica (NMO) เป็น primary CNS demyelinating disorder ที่เกิดจากออโตแอนติบอดีต่อ aquaporin 4 (AQP4) เป็นโรคที่มีอาการคล้ายคลึงกับ MS อย่างมากทั้งในแง่อาการต่างๆ เช่น optic neuritis, รอยโรคในก้านสมอง, cerebellum และไขสันหลัง แม้จะมีอาการคล้ายคลึงกันมากแต่มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องแยก 2 โรคนี้ออกจากกันเนื่องจากการดำเนินโรค การตอบสนองต่อยากดภูมิคุ้มกัน และพยากรณ์โรคต่างกัน อาการทางคลินิกที่มักใช้แยกระหว่าง MS กับ NMO สรุปใน **ตารางที่ 46.4** ส่วนเกณฑ์การวินิจฉัยของ NMO สรุปใน **ตารางที่ 46.5**

การรักษาการกำเริบ

การรักษาการกำเริบของ MS หรือ NMO ที่เป็นครั้งแรก คือ

1. Intravenous methylprednisolone 1 กรัม 5 วัน

ตารางที่ 46.5 Diagnostic criteria for NMO[5]

Optic neuritis
Acute myelitis
At least 2 of 3 supportive criteria
1. Contiguous spinal cord MRI lesion extending over > 3 vertebral segments
2. Brain MRI not meeting diagnostic criteria for multiple sclerosis
3. NMO-IgG seropositive status

แล้วต่อด้วย prednisolone (1 มก./กก./วัน) อีก 1 เดือน หลังจากนั้นค่อยๆ ลดขนาดของ prednisolone ลง

2. หลังจากได้สเตียรอยด์รูปฉีดแล้วหากอาการไม่ดีขึ้น (โดยทั่วไปจะพิจารณาในช่วงสัปดาห์ที่ 2) แนะนำให้ทำ plasma exchange แนะนำให้ทำ 5 ครั้ง วันเว้นวัน[6]

สรุป

CNS demyelinating disorder นั้นเป็นภาวะที่พบได้บ่อยทางคลินิก และมีอาการที่หลากหลาย โรคที่พบบ่อยได้แก่ MS และ NMO ซึ่งแม้อาการจะดูคล้ายคลึงกัน แต่ก็มีอาการทางคลินิกบางอย่างที่สามารถช่วยให้เราแยก 2 โรคนี้ออกจากกันได้ เพราะมีผลต่อพยากรณ์โรค แม้ว่าการรักษาในช่วงที่โรคกำเริบนั้นมีลักษณะใกล้เคียงกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. Multiple Sclerosis 2008;14:1157-74.
2. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. Ann Neurol 2011;69:292-302.
3. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. J Neuroimmunol 2006;180:17-28.
4. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinchenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology 1999;53:1107-14.
5. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti .CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology 2006;66:1485-89.
6. Wang KC, Wnag SJ, Lee CL, Chen SY, Tsai CP. The rescue effect of plasma exchange for neuromyelitis optica. J Clin Neurosci 2011;18:43-6.

47 Epilepsy

กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์

บทนำ

อาการชัก (seizure) เป็นอาการที่เกิดจากความผิดปกติของกระแสประสาทในเซลล์สมอง เกิดอาการผิดปกติอย่างเฉียบพลันจากสมองส่วนที่ผิดปกติ เช่น การเคลื่อนไหวผิดปกติ เหม่อลอย หมดสติ หรือเป็นความผิดปกติของประสาทรับความรู้สึก เช่น ได้กลิ่นผิดปกติ ได้ยินเสียง หรือเห็นภาพผิดปกติโดยผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมอาการดังกล่าวได้ ในช่วงเวลาที่ไม่ชักผู้ป่วยจะมีอาการปกติ

โรคลมชัก (epilepsy) หมายถึง การชักเกิดซ้ำหลายครั้งโดยไม่มีปัจจัยกระตุ้น และมีโอกาสชักซ้ำอีกในระยะยาว

พยาธิกำเนิด

เกิดจากความผิดปกติของกระแสประสาทในสมอง โดยเซลล์ประสาทมีการปล่อยกระแสประสาทพร้อม ๆ กัน (hypersynchronization) เนื่องจากความไม่สมดุลย์ระหว่างกลไกกระตุ้นและกลไกยับยั้งการทำงานของเซลล์ประสาท เกิด spike discharge ที่บันทึกได้จากการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalography, EEG) และตามด้วยการแพร่กระจายกระแสประสาทไปยังสมองบริเวณข้างเคียงทำให้เกิดอาการชักแบบเฉพาะที่ (focal seizure) ตามมา หากการชักยังดำเนินต่อไป กระแสประสาทอาจแพร่กระจายไปสมองทั้งสองข้างทำให้เกิดการชักทั้งตัว (generalized seizure)

สาเหตุ

เกิดได้จากพยาธิสภาพหลายชนิดซึ่งแตกต่างกันตามช่วงอายุ เช่น การชักในเด็กแรกเกิดมักจะเกิดจาก perinatal injury โรคทางเมตาบอลิก หรือการติดเชื้อในสมอง อาการชักแบบ generalized seizure ในเด็กมักเกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรมหรือไม่ทราบสาเหตุ ซึ่งมีพยากรณ์โรคดี อาการชักอาจจะดีขึ้นหรือหายไปเมื่อเข้าสู่วัยรุ่น สาเหตุในผู้ใหญ่มักเป็น focal seizure จากรอยโรคในสมองจากพยาธิสภาพชนิดต่างๆ ได้แก่ การติดเชื้อในสมอง การบาดเจ็บที่ศีรษะ โรคหลอดเลือดสมองตีบ และเนื้องอกของสมอง เป็นต้น

การจำแนกประเภท

อาการชักสามารถจำแนกตาม International League Against Epilepsy (ILAE) classification ค.ศ. 1981 เป็น 3 ประเภท คือ

1. **Partial seizure** เป็นอาการชักที่เริ่มต้นจากความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าส่วนใดส่วนหนึ่งของสมอง โดยหากผู้ป่วยยังรู้สติระหว่างชักเรียกว่า simple partial seizures ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงการรู้สติเรียกว่า complex partial seizures เป็นอาการชักที่พบได้บ่อยในผู้ใหญ่และอาจจะเกิดจากพยาธิสภาพในสมอง
2. **Generalized seizure** เป็นอาการชักที่เริ่มต้นจากความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองทั่วทั้งสมอง มักพบตั้งแต่วัยเด็ก เช่น absence seizure
3. **Unclassified seizure** เป็นอาการชักที่ไม่สามารถจำแนกได้ว่าเป็น partial หรือ generalized seizure

ตารางที่ 47.1 สาเหตุของอาการชักชนิด partial และ generalized

Partial seizure	
Simple partial seizure	Focal tonic seizure
	Focal clonic seizure
	Sensory seizure: ได้แก่ aura ชนิดต่างๆ
	Autonomic seizure
Complex partial seizure	
Generalized seizure	
Generalized tonic seizure	
Generalized clonic seizure	
Generalized tonic clonic seizure	
Generalized myoclonic seizure	
Atonic seizure	
Absence seizure	

zure

ตัวอย่างของอาการชักชนิดต่างๆ แสดงใน **ตารางที่ 47.1**

การแบ่งชนิดของโรคลมชักในปัจจุบันจำแนกตาม International Classification of Epilepsies, Epileptic Syndromes and Related Seizures Disorder ค.ศ. 1989 เป็น 3 ประเภท คือ

1. **Localization-related (focal, local, partial) epilepsy** ได้แก่ โรคลมชักที่ผู้ป่วยมีอาการชักเป็นแบบ partial seizure

2. **Generalized epilepsy** ได้แก่ โรคลมชักที่ผู้ป่วยมีอาการชักแบบ generalized seizure

3. **Undetermined epilepsy**

ในแต่ละประเภทของโรคลมชักดังกล่าว มีการจำแนกชนิดเพิ่มเติมตามสาเหตุและพยาธิสภาพในสมองเป็นอีก 3 ประเภท คือ

- Idiopathic (primary) มีลักษณะเฉพาะ ไม่ได้เกิดจากพยาธิสภาพที่สมอง แต่อาจเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม
- Symptomatic เกิดจากพยาธิสภาพในสมองที่พบได้ชัดเจนจากภาพทางรังสี
- Cryptogenic น่าจะเกิดจากพยาธิสภาพในสมองแต่ยังไม่ทราบลักษณะของพยาธิสภาพ

รายละเอียดการจำแนกแสดงใน **ตารางที่ 47.2**

ในปี ค.ศ. 2010 ทาง ILAE จะได้เสนอระบบการจำแนกอาการชักและโรคลมชักขึ้นมาใหม่ แต่ยังไม่เป็นที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายนัก โดยตัวอย่างของการเปลี่ยนแปลงระบบการจำแนกอาการชักและโรคลมชักตาม Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies ในปี ค.ศ. 2010 เช่น

- การจำแนกประเภทของการชัก มีการใช้คำ focal seizure แทน partial seizure ส่วน generalized seizure ใช้เหมือนเดิม
- การจำแนกชนิดของโรคลมชักตามพยาธิสภาพ มีการใช้คำว่า structural หรือ metabolic แทน symptomatic, ใช้ genetic แทน idiopathic epilepsy syndrome ที่เกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรม และใช้คำว่า unknown แทน cryptogenic เป็นต้น

โรคลมชักที่พบได้บ่อย

1. **Generalized epilepsy syndrome** ที่พบบ่อยได้แก่ idiopathic generalized epilepsy ซึ่งมักเกิดในเด็ก เช่น

1.1 **Absence epilepsy** เกิดในเด็กที่มีพัฒนาการปกติ เด็กจะมี absence seizure บางครั้งอาจมี generalized tonic clonic seizure และ myoclonic seizure ร่วมด้วย absence epilepsy มี 2 ชนิดได้แก่

- *Childhood absence epilepsy* ซึ่งเกิดในเด็กอายุ 4-10 ปี ผู้ป่วยอาจมี absence seizure บ่อยถึง 20-30 ครั้งต่อวันทำให้ดูเหมือนเป็นเด็กเหม่อลอยไม่มีสมาธิ แต่ตอบสนองต่อการรักษาดี มีพยากรณ์โรคดี อาการชักมักหายไปเมื่อเข้าสู่วัยรุ่น
- *Juvenile absence epilepsy* เกิดในเด็กอายุ 7-14 ปี ลักษณะของ absence seizure เป็นช่วงนานกว่า childhood absence epilepsy และมีโอกาสเป็นต่อไปจนเป็นผู้ใหญ่สูงกว่า

1.2 **Juvenile myoclonic epilepsy** เกิดในเด็กอายุ 7-16 ปี ผู้ป่วยจะเริ่มมี absence seizure ตั้งแต่เด็กแล้วจะเริ่มมี myoclonic seizure ในช่วงเช้า และ generalized tonic clonic seizure เมื่อเข้าสู่วัยรุ่น อาการชักควบคุมได้ดีด้วยยา แต่ควรระวังการใช้ยากันชักกลุ่มที่ออกฤทธิ์ที่ sodium channel เช่น carbamazepine, phenytoin และ phenobarbital เนื่องจากสามารถทำให้ myoclonic seizure เป็นมากขึ้นได้ ผู้ป่วยมักต้องใช้ยากันชักระยะยาวเนื่องจากมีโอกาสชักซ้ำสูงหากหยุดยา

2. **Localization related epilepsy** ที่พบได้บ่อยได้แก่

2.1 **Benign childhood epilepsies with centrotemporal spikes** พบได้บ่อยที่สุด พบได้ในเด็กอายุ 3-15 ปี มักเป็นการกระตุกของใบหน้าและปาก (facial clonic) บางครั้งดูเหมือนผู้ป่วยมีอาการสำลัก และอาจลุกลามเป็น generalized tonic clonic seizure ได้โดยที่ generalized tonic clonic seizure มักเกิดตอนกลางคืน benign childhood epilepsies with centrotemporal spikes มีพยากรณ์โรคดี อาการชักมักหายไปเมื่อเข้าสู่วัยรุ่น ผู้ป่วยบางรายไม่ต้องรักษาเนื่องจากอาการชักไม่รุนแรงและเกิดไม่บ่อย

2.2 **Localization related epilepsy ในผู้ใหญ่** มักเกิดจากพยาธิสภาพในสมอง ที่พบได้บ่อยที่สุดคือ temporal lobe รองลงมาคือ frontal lobe และ parieto-occipital region ตามลำดับ

- *Temporal lobe epilepsy (TLE)* ผู้ป่วยมักเริ่ม

Neurol

ตารางที่ 47.2 International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes (*Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1989*)

1.	**Localization-related (focal, local, partial) epilepsies and syndromes**
1.1	*Idiopathic* (with age-related onset)
	Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes
	Childhood epilepsy with occipital paroxysms
	Primary reading epilepsy
1.2	*Symptomatic*
	Chronic progressive epilepsia partialis continua of childhood (Kojewnikow's syndrome)
	Syndromes characterized by seizure with specific modes of precipitation (i.e. reflex epilepsy)
	Temporal lobe epilepsy (amygdalohippocampal, lateral)
	Frontal lobe epilepsies (supplementary motor, cingulate, anterior frontopolar, orbitofrontal, dorsolateral, opercular, motor cortex)
	Parietal lobe epilepsies
	Occipital lobe epilepsies
1.3.	*Cryptogenic*
2.	**Generalized epilepsies and syndromes**
2.1.	*Idiopathic* (with age-related onset)
	Benign neonatal familial convulsions
	Benign neonatal convulsions
	Benign myoclonic epilepsy in infancy
	Childhood absence epilepsy
	Juvenile absence epilepsy
	Epilepsy with grand mal seizures (generalized tonic-clonic seizures) on awakening
	Other generalized idiopathic epilepsies not defined above
	Epilepsies with seizures precipitated by specific modes of activation
2.2.	*Cryptogenic or symptomatic*
	West syndrome (infantile spasms, Blitz-Nick-Salaam Krampfe)
	Lennox-Gastaut syndrome
	Epilepsy with myoclonic-astatic seizures
	Epilepsy with myoclonic absences
2.3.	*Symptomatic*
	2.3.1 Nonspecific cause
	Early myoclonic encephalopathy
	Early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst
	Other symptomatic generalized epilepsies not defined above
	2.3.2 Specific syndromes
	Epileptic seizures complicating disease states
3.	**Epilepsies and syndromes undetermined whether focal or generalized**
3.1.	*With both generalized and focal seizures*
	Neonatal seizures
	Severe myoclonic in infancy
	Epilepsy with continuous spike-wave activity during slow-wave sleep
	Acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome)
	Other undetermined epilepsies not defined above
3.2.	*Without unequivocal generalized or focal features*
4.	Special syndromes
4.1.	*Situation-related seizures*
	Febrile convulsions
	Isolated seizures or isolated status epilepticus
	Seizures occurring only with acute metabolic or toxic event

มีอาการชักตอนวัยรุ่น ผู้ป่วยส่วนหนึ่งอาจมีประวัติ complex febrile convulsion ในวัยเด็ก อาการชักใน TLE เริ่มด้วยอาการนำ (aura) ทางระบบประสาทอัตโนมัติหรือ psychic aura หรืออาการแน่นหรือเสียววูบบริเวณ epigastric area ตามมาด้วยการชักแบบ complex partial seizure และตามด้วยอาการสับสนภายหลังการชัก ผู้ป่วย TLE ส่วนหนึ่งเกิดจากพยาธิสภาพเรียกว่า hippocampal sclerosis ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะควบคุมได้ยากด้วยยา แต่อาจจะตอบสนองดีต่อการผ่าตัด

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรคลมชักอาศัยประวัติเป็นหลัก และประวัติอาการชักเป็นส่วนสำคัญที่สุดในการวินิจฉัยแยกโรคจาก syncope นอกจากนี้ยังช่วยจำแนกประเภทของโรคลมชัก ซึ่งมีความสำคัญในการวางแนวทางการรักษาและบอกพยากรณ์โรค ประวัติและตรวจร่างกายที่สำคัญได้แก่

1. ประวัติอาการขณะชักอย่างละเอียด

1.1 Aura เกิดในการชักชนิด partial seizure ซึ่ง aura แท้จริงแล้วก็คือ simple partial seizure ที่เกิดจากความผิดปกติของคลื่นสมองที่ sensory area เช่น visual aura เกิดจาก occipital cortex, auditory aura เกิดจาก temporal cortex, sensory aura จาก primary sensory cortex หรือ psychic aura เกิดจาก medial temporal area เป็นต้น ในอาการชักแบบ generalized seizure ผู้ป่วยจะไม่มี aura นำมาก่อน

1.2 อาการขณะการชัก อาจมีลักษณะแตกต่างกันได้มาก ตัวอย่างของอาการชักที่พบได้บ่อย ได้แก่

1.2.1 Partial seizure

- Simple partial seizure นอกจาก aura แล้ว simple partial seizure ที่เกิดจากบริเวณ motor cortex จะเป็นการกระตุกของแขน ขา หรือหน้าด้านหนึ่ง (focal clonic activity) โดยผู้ป่วยยังรู้สึกตัวเป็นปกติ
- Complex partial seizure ผู้ป่วยจะมีอาการเหม่อลอย เรียกไม่รู้ตัว บางคนอาจมีการเคลื่อนไหวซ้ำๆ แบบอัตโนมัติ (automatism) เช่น หยิบจับเสื้อผ้า (hand automatism) ทำปากขมุบขมิบ เลียริมฝีปาก การเคี้ยวหรือกลืนซ้ำๆ (oral automatism) อาการชักเป็นอยู่นาน 1-2 นาทีแล้วมักตามมาด้วยอาการสับสนหลังชัก หรือหากความผิดปกติของกระแสประสาทกระจายไปทั่วทั้งสมองผู้ป่วยจะมี secondarily generalized tonic clonic seizure ตามมา

1.2.2 Generalized seizure

- Absence seizure ขณะชักเด็กจะเหม่อลอยระยะสั้นๆ 5-10 วินาที บางครั้งอาจร่วมกับการกระพริบตา หลังชักผู้ป่วยมักสามารถทำกิจกรรมที่ตนกำลังทำก่อนเกิดชักต่อไปได้โดยไม่มีอาการสับสนหลังชัก
- Generalized tonic clonic seizure อาการจะเริ่มด้วยการเกร็งทั่วตัวหรือกระตุกทั่วตัวตั้งแต่ต้น โดยที่ไม่มีอาการนำก่อนการชัก
- Myoclonic seizure ผู้ป่วยจะมีอาการกระตุกของแขนขาหรือทั้งตัวเพียงครั้งเดียวสั้นๆ

2. อาการอื่นๆที่เกิดร่วมกับการชัก เช่น การกัดลิ้น ปัสสาวะราด การบาดเจ็บจากการล้มขณะการชัก อาจช่วยประกอบในการแยกการชักจากอาการอื่นๆ ที่คล้ายชักได้

3. ความถี่ของการชักและปัจจัยกระตุ้น

4. ประวัติเกี่ยวกับการเจ็บป่วยอื่นๆ ขณะที่ผู้ป่วยชัก ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของการชักได้ เช่น อาการไข้ ปวดศีรษะ คอแข็ง แขนขาอ่อนแรง ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง ประวัติโรคทางเมตาบอลิก เช่น โรคเบาหวาน การดื่มเหล้า การบาดเจ็บที่ศีรษะ การรับประทานอาหารสุกๆ ดิบๆ เป็นต้น

5. ประวัติการเจ็บป่วยทางสมองในอดีต ได้แก่ ประวัติความผิดปกติขณะตั้งครรภ์หรือขณะคลอด พัฒนาการที่ผิดปกติ การติดเชื้อในสมอง การบาดเจ็บที่ศีรษะ และโรคหลอดเลือดสมอง

6. ประวัติโรคลมชักในครอบครัว

7. การตรวจร่างกาย มุ่งเน้นการหาอาการแสดงของภาวะที่อาจเป็นสาเหตุของโรคลมชักเป็นหลัก เช่น การตรวจหา focal neurological sign ในผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบ partial seizure การตรวจหารอยโรคที่ผิวหนังหรือ deformity ที่อาจเกิดร่วมกับโรคทางพันธุกรรมที่เป็นสาเหตุของโรคลมชักได้ เช่น facial sebaceous adenoma, ash leaf spots, shagreen patch ใน tuberous sclerosis เป็นต้น ตรวจร่างกายทางหัวใจและหลอดเลือดเพื่อหาความผิดปกติที่อาจเป็นสาเหตุของ syncope ซึ่งบางครั้งคล้ายการชัก และการตรวจร่างกายทั่วไปเพื่อหาสาเหตุหรือโรคที่เป็นสาเหตุของการชักได้

การวินิจฉัยแยกโรค

ลักษณะสำคัญของอาการชักที่จะแยกจากอาการ

อื่นๆ ได้แก่

- อาการเกิดขึ้นอย่างเฉียบพลันและระยะเวลาที่เป็นโดยทั่วไปจะไม่เกิน 1-2 นาที
- ลักษณะของอาการมักมีความเหมือนหรือคล้ายกันทุกๆ ครั้ง (stereotype)
- อาการมีการดำเนินเป็นขั้นตอนตามการกระจายของกระแสประสาทที่ผิดปกติไปตามบริเวณต่างๆ ของสมอง เริ่มจากอาการนำ (aura) ตามด้วยช่วงที่ผู้ป่วยมีอาการชัก (ictal phase) และตามด้วยอาการหลังการชัก (postictal phase)

เมื่อผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการคล้ายการชัก ต้องวินิจฉัยแยกโรคจากอาการอื่นๆ ได้แก่

1. **Syncope** ผู้ป่วยที่มีอาการหมดสติจากภาวะสมองขาดเลือดไปเลี้ยงเป็นเวลานานอาจจะมีอาการเกร็งกระตุกร่วมด้วย เรียกว่า convulsive syncope ทำให้สับสนกับอาการชักได้

2. **Transient ischemic attack (TIA)** เกิดจากสมองส่วนขาดเลือดไปเลี้ยงชั่วคราวเกิด focal neurological deficit ซึ่งเกิดขึ้นชั่วคราวและหายไปได้เองภายใน 24 ชม. focal neurological deficit ที่เกิดจาก TIA มักเป็นอยู่นานกว่าจากการชัก และมักไม่มีการเกร็งกระตุก

3. **ไมเกรน** ใน basilar migraine หรือ complicated migraine ซึ่งมักเกิดในผู้ป่วยอายุน้อยและอาจมีประวัติไมเกรนในครอบครัว ผู้ป่วยอาจมีอาการสับสนร่วมกับปวดศีรษะแบบไมเกรนได้ แต่มักนานกว่าอาการสับสนที่เกิดหลังชักหรือใน complex partial seizure

4. **Movement disorder** เช่น tremor, dystonia บางครั้งอาจจะมีลักษณะคล้าย focal motor seizure ได้

5. **Sleep disorder** เช่น cataplexy ซึ่งเป็นอาการที่พบได้ใน narcolepsy อาจมีลักษณะคล้าย atonic seizure

6. **Psychogenic (nonepileptic) seizure** เป็น conversion disorder ชนิดหนึ่ง อาการชักในpsychogenic seizure มักจะไม่มีการดำเนินเป็นขั้นตอนตามการกระจายของกระแสประสาทที่ผิดปกติแบบที่พบในอาการชักจริง ระยะเวลาในการชักมักจะยาวนานโดยมีอาการสับสนหลังชักไม่มาก อาการชักแต่ละครั้งมักไม่เหมือนกัน (nonstereotype)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. **EEG** เป็นการตรวจหาความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองซึ่งเกิดจาก hypersynchronization ของเซลล์สมอง ทำให้เกิด spike (หรือ epileptiform) discharge การตรวจ EEG ในผู้ป่วยโรคลมชักมีความจำเพาะร้อยละ 96 แต่มีความไวเพียงร้อยละ 50 ถ้าตรวจซ้ำหลายๆ ครั้งความไวจะเพิ่มเป็นร้อยละ 70-80 นอกจากนี้การเพิ่มการกระตุ้นขณะตรวจ เช่น hyperventilation, photic stimulation จะทำให้ EEG มีความไวและความจำเพาะมากขึ้น

อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยโรคลมชักต้องอาศัยประวัติและอาการแสดงทางคลินิกเป็นหลัก การตรวจ EEG ทำเพื่อให้ได้ข้อมูลเสริมในการช่วยวินิจฉัยโรคลมชักเท่านั้น ผู้ป่วยที่มีประวัติชักหลายครั้งชัดเจนแต่ EEG เป็นปกติไม่ได้แปลว่าผู้ป่วยไม่เป็นลมชัก นอกจากนี้ EEG ยังมีประโยชน์ช่วยจำแนกชนิดของการชัก (seizure type) และกลุ่มอาการชัก (epileptic syndrome) และอาจช่วยบอกตำแหน่งจุดกำเนิดการชักได้ในบางราย

2. **Neuroimaging** เพื่อค้นหาพยาธิสภาพที่เป็นสาเหตุของอาการชักหรือโรคลมชัก มีทั้ง CT และ MRI แพทย์จะเลือกใช้การตรวจใดขึ้นกับลักษณะและตำแหน่งของพยาธิสภาพ CT มีราคาถูกกว่าและทำได้สะดวกรวดเร็วกว่า เหมาะในการตรวจหาพยาธิสภาพขนาดใหญ่โดยเฉพาะในกรณีฉุกเฉิน MRI มีความไวต่อรอยโรคขนาดเล็กหรือรอยโรคในบางตำแหน่งมากกว่า CT เช่น mesial temporal sclerosis, cortical dysphasia, เนื้องอกในบริเวณ temporal lobe เป็นต้น

Neuroimaging มีความจำเป็นในผู้ป่วยโรคลมชักชนิด localization related epilepsy ซึ่งมักจะมีความสัมพันธ์กับรอยโรคในสมอง เช่น ก้อนเนื้องอกในสมอง กลุ่มเส้นเลือดที่ผิดปกติ การติดเชื้อในสมอง

3. **การตรวจอื่นๆ** เพื่อหาความผิดปกติทางเมตาบอลิกที่อาจส่งเสริมให้เกิดอาการชัก เช่น hyperglycemia, hypoglycemia, hypernatremia, hyponatremia, และการตรวจหาระดับยาหรือสารพิษที่เป็นสาเหตุของการชัก

การรักษา

การรักษาอาการชักครั้งแรก

ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการชักครั้งแรกส่วนหนึ่งจะเกิดจาก provoked seizure คือ อาการชักเกิดจากปัจจัยที่ทำให้ seizure threshold ของผู้ป่วยลดลงชั่วคราว ซึ่งโอกาสเกิด

ชักซ้ำในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่ำหากปัจจัยดังกล่าวได้รับการแก้ไข ปัจจัยเหล่านี้ ได้แก่

- Alcohol หรือ drug withdrawal
- สาเหตุทางเมตาบอลิก เช่น hypoglycemia, hyperglycemia, hyponatremia, hypocalcemia
- ยาและสารเสพติด เช่น amphetamine, CNS stimulant, clozapine
- Eclampsia
- การบาดเจ็บของศีรษะ
- การติดเชื้อในสมองและเยื่อหุ้มสมอง
- ไข้สูงในเด็ก (6 เดือน-6 ปี)

การรักษา provoked seizure เน้นที่การแก้ไขปัจจัยที่มีผลต่อ seizure threshold เป็นหลัก ในบางกรณีอาจใช้ยากันชักในช่วงสั้นๆ ขณะที่ทำการรักษาภาวะหรือปัจจัยที่ทำให้เกิดการชักในผู้ป่วย

ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการชักที่เกิดขึ้นโดยที่ไม่พบปัจจัยชักนำ (unprovoked seizure) มีโอกาสเกิดชักซ้ำหลังชักครั้งแรกเพียงร้อยละ 50 ผู้ป่วยที่เกิด unprovoked seizure ซ้ำหลายครั้ง แพทย์สามารถวินิจฉัยเป็นโรคลมชักได้

การรักษาโรคลมชัก

การเริ่มยากันชักต้องพิจารณาถึงประโยชน์ที่ได้เปรียบเทียบกับผลข้างเคียงจากยากันชัก โดยทั่วไปโอกาสผู้ป่วยจะชักซ้ำหลัง unprovoked seizure ครั้งแรกคือ ร้อยละ 50 ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงอาจไม่ต้องได้ยากันชัก นอกจากในกรณีพิเศษที่ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดชักซ้ำสูงกว่าผู้ป่วยโดยทั่วไปหรือโอกาสเกิดอันตรายจากการชักสูง คือ

- ผู้ป่วยที่มีการชักแบบ focal ที่มีสาเหตุมาจากรอยโรคในสมอง
- ผู้ป่วยที่พบ epileptiform activity จากการตรวจคลื่นสมอง
- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ออุบัติเหตุหรืออันตรายจากการชักสูง
- ผู้ป่วยที่มีประวัติของโรคหรือความผิดปกติทางสมอง เช่น มีประวัติการติดเชื้อในสมอง, การมีรอยโรคในสมองจากการบาดเจ็บทางศีรษะ เป็นต้น

หากผู้ป่วยชักซ้ำเป็นครั้งที่ 2 โอกาสที่ผู้ป่วยจะชักครั้งที่ 3 มีมากกว่าร้อยละ 70 แพทย์จึงมักพิจารณาเริ่มยากันชักหลังการชักครั้งที่ 2 เป็นต้นไป

การเลือกใช้ยากันชักควรพิจารณาตามชนิดของอาการชักและโรคลมชัก รวมทั้งผลข้างเคียงและความสะดวกในการบริหารยาในผู้ป่วย ยากันชักที่มีใช้ในปัจจุบันแสดงใน **ตารางที่ 47.3**

ผู้ป่วย primary generalized epilepsy ยาที่ใช้ได้ผล

ตารางที่ 47.3 ยากันชักรุ่นเก่าที่มีใช้แพร่หลายในประเทศไทย

ยากันชัก	ขนาดเริ่มต้น	ขนาดที่ใช้	ครึ่งชีวิต (ชม.)	ผลข้างเคียง
Phenytoin	200-300 มก./วัน	300 มก./วัน	20-30	Nystagmus, ataxia, drowsiness, gum hypertrophy, rash, Steven Johnson syndrome, elevated liver enzymes
Carbamazepine	100-200 มก. วันละ 2 ครั้ง	600 วันละ 2 ครั้ง	10-20	Nystagmus, ataxia, drowsiness, Rash, Steven Johnson syndrome, leukopenia, hyponatremia, elevated liver enzymes
Sodium valproate	400-600 มก./วัน	1000-1500 มก./วัน	8-12	Drowsiness, tremor, alopecia, weight gain, thrombocytopenia, elevated liver enzymes, fulminant hepatic failure*
Phenobarbital	90 มก./วัน	120-250 มก./วัน	96	Drowsiness, mental slowness, behavioral disorder ในเด็ก, rash, Steven Johnson syndrome
Clonazepam	0.5 มก. วันละ 2 ครั้ง		18-50	Drowsiness, mental slowness

*พบได้น้อย (1:10,000 ราย) มักพบในเด็กเล็กที่ใช้ยากันชักหลายชนิดและมี mental retardation หรือ metabolic disorder ร่วมด้วย
** ตัวเอนแสดงถึงผลข้างเคียงที่พบได้น้อยแต่รุนแรง

ตารางที่ 47.4 ยากันชักรุ่นใหม่ที่มีใช้ในประเทศไทย

ยากันชัก	ขนาดเริ่มต้น	ขนาดที่ใช้	ครึ่งชีวิต (ชม.)	ผลข้างเคียง
Gabapentin	100-300 มก. วันละ 3 ครั้ง	900-1800 มก./วัน	4-6	Drowsiness, tremor, nystagmus, edema
Lamotrigine	25 มก. วันละ 2 ครั้ง	150-600 มก./วัน	15-24	Drowsiness, ataxia, diplopia, Rash, Steven Johnson syndrome
Topiramate	25-50 มก./วัน	200-400 มก./วัน	20-24	Drowsiness, ataxia, speech disorders, psychomotor slowing, paresthesia, renal stones
Oxcarbamazepine	300 มก. วันละ 2 ครั้ง	600-2400 มก./วัน	9-10	Nystagmus, ataxia, drowsiness, Rash, hyponatremia, elevated liver enzymes
Levetiracetam	500 มก. วันละ 2 ครั้ง	1000-2000 มก./วัน	6-8	Drowsiness, fatigue, dizziness, psychiatric side effect

** ตัวเอนแสดงถึงผลข้างเคียงที่พบได้น้อยแต่อาจรุนแรงเป็นอันตราย

ดี ได้แก่ sodium valproate ยากลุ่ม phenytoin, carbamazepine, phenobarbital ก็อาจใช้ได้หากไม่มี sodium valproate แต่ phenytoin, carbamazepine อาจทำให้การชักแบบ myoclonus เป็นมากขึ้น

ผู้ป่วย localization related epilepsy ยาที่ใช้ได้ผลดี ได้แก่ phenytoin, carbamazepine, phenobarbital และ sodium valproate ยากลุ่ม benzodiazepine เช่น clonazepam, diazepam มักใช้ร่วมกับยากันชักตัวอื่นๆ หากใช้เพียงตัวเดียวมักไม่สามารถควบคุมอาการชักได้

หลักทั่วไปในการใช้ยากันชักได้แก่ การเริ่มด้วยยากันชักเพียงชนิดเดียว ในขนาดที่ต่ำที่สุดที่สามารถควบคุมอาการชักในผู้ป่วยรายนั้นได้ หากยังไม่สามารถควบคุมอาการชักได้หลังจากผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่เหมาะสมแล้ว ให้พิจารณาเปลี่ยนยากันชักเป็นยาที่ออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งแตกต่างกัน หากยังไม่สามารถควบคุมอาการชักได้จึงพิจารณาเริ่มใช้ยาชนิดที่สองควบคู่กันไป หากผู้ป่วยยังมีอาการชักอยู่อาจพิจารณาเปลี่ยนเป็นยากันชักรุ่นใหม่ซึ่งมักจะมีคุณสมบัติทางเภสัชจลศาสตร์ดีกว่ายากันชักรุ่นเก่า ถึงแม้ประสิทธิภาพในการควบคุมการชักยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบกันชัดเจน ยากันชักรุ่นใหม่ที่มีใช้ในประเทศไทยดังใน **ตารางที่ 47.4**

ทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาติดตาม แพทย์ควรซักประวัติอาการชักอย่างละเอียด เนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจมีลักษณะอาการชักที่เปลี่ยนไปหรือมีอาการชักชนิดอื่นๆ ร่วมด้วย บางรายอาจจะมี psychogenic seizure ร่วมด้วย ซักประวัติการรับประทานยาเพื่อดู compliance เนื่องจากอาจเป็นสาเหตุในรายที่ควบคุมอาการชักไม่ได้

ผู้ป่วยทุกรายและญาติควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับการปฐมพยาบาลขณะเกิดอาการชัก การปฏิบัติตนเพื่อหลีกเลี่ยงปัจจัยที่ลด seizure threshold และข้อควรระวังในการทำกิจวัตรประจำวันเพื่อหลีกเลี่ยงอันตรายที่อาจเกิดจากการชัก

ผู้ป่วยที่สามารถควบคุมอาการชักได้ดีด้วยยากันชักโดยไม่มีการชักติดต่อกันเป็นเวลา 2-5 ปี อาจพิจารณาลดขนาดยากันชักลงตามลำดับจนหยุดยากันชักได้ แต่ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะกลับมามีอาการชักอีกได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติการเจ็บป่วยด้วยโรคทางสมอง มีรอยโรคที่สมองหรือมีความผิดปกติของ EEG อาจมีโอกาสเกิดการชักซ้ำหลังหยุดยาได้สูง การพิจารณาหยุดยากันชักจึงควรคำนึงถึงประโยชน์ที่ได้จากการหยุดยากันชักเปรียบเทียบกับอันตรายที่อาจเกิดจากการชักซ้ำและต้องอภิปรายกับผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป ผู้ป่วยที่หยุดยากันชักควรหลีกเลี่ยงกิจกรรมที่อาจก่อให้เกิดอันตรายหากเกิดการชักซ้ำในช่วง 4-6 เดือนแรกหลังจากหยุดยา (พบร้อยละ 80) เช่น การปีนที่สูง การขับรถ เป็นต้น

ผู้ป่วยโรคลมชักประมาณร้อยละ 20-30 จะไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ด้วยยา ผู้ป่วยที่เป็น localization related epilepsy และมีอาการชักเกิดมาจากส่วนใดส่วนหนึ่งของสมองบริเวณที่สามารถผ่าตัดออกได้ อาจผ่าตัดเอาบริเวณของสมองที่เป็นจุดกำเนิดของการชักออกทำให้หายชักได้

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia 2005;46:470-2.
2. คณะทำงานโครงการจัดทำแนวทางการรักษาโรคลมชัก. แนวทางการรักษาโรคลมชักสำหรับแพทย์ ปีพ.ศ. 2554.
3. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1981;22:489-501.
4. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989;30-389-99.
5. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia 2010;51:676-85.
6. Engel J Jr, Pedley TA, eds. Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
7. Wyllie E, ed. The treatment of epilepsy: principles and practice. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997.
8. American Clinical Neurophysiology Society indications for obtaining an electroencephalogram. J Clin Neurophysiol 1998; 15:76-7.
9. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. Epilepsia 1987;28:331-4.
10. King MA, Newton MR, Jackson GD, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. Lancet 1998;352:1007-11.
11. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. Neurology 1991;41:965-72.
12. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. N Engl J Med 1985;313:145-51.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. (Clinical guideline 137.) 2012. http://guidance.nice.org.uk/CG137.
14. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2006;47:1094-120.
15. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugsัbest practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2008;49:1239-76.
16. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 2000;342:314-9.
17. Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. Neurology 1994;44: 601-8.
18. Anon. Practice parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients-summary statement. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 1996;47:600-2.

48 Peripheral Neuropathy

กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์

นิยาม

Peripheral polyneuropathy ได้แก่ โรคที่เกิดขึ้นกับเส้นประสาทส่วนปลายหลายบริเวณ เกิดจากสาเหตุต่างๆ ที่มีผลต่อการทำงานหรือทำให้เกิดพยาธิสภาพที่เส้นประสาททั่วร่างกาย

พยาธิสภาพและพยาธิกำเนิด

จำแนกลักษณะของพยาธิสภาพได้เป็น 3 กลุ่ม คือ

1. **Axonal polyneuropathy** ได้แก่ peripheral polyneuropathy ที่มีพยาธิสภาพหลักอยู่ที่ axon โดยตรง ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการชาหรือกล้ามเนื้ออ่อนแรงบริเวณปลายมือปลายเท้า มีลักษณะเป็น length dependent neuropathy กล่าวคืออาการชาและอ่อนแรงจะเริ่มที่ปลายเท้าก่อนเนื่องจากเป็นเส้นประสาทที่มีความยาวมากที่สุด อาการที่บริเวณเท้าจะมากกว่าที่มือเสมอ ซึ่งอธิบายจากการซ่อมแซมของ axon เมื่อถูกทำลายจะมีการซ่อมแซมเส้นประสาทโดยการงอกของ axon มาจากเซลล์ประสาทข้างเคียงเพื่อมาเลี้ยงส่วนของ neuromuscular junction หรือ sensory receptor ที่ axon เดิมเคยมาเลี้ยง แต่การซ่อมแซมหรือการงอกใหม่ของเส้นประสาทใช้เวลานาน ส่วนปลายเส้นประสาทซึ่งไกลจากเซลล์ประสาทที่สุดจึงมักมีการซ่อมแซมที่ไม่สมบูรณ์ เมื่อตรวจร่างกายจะพบอาการชาที่เป็นแบบ gloves and stockings pattern

2. **Demyelinating polyneuropathy** เกิดจากพยาธิสภาพที่ myelin sheath ซึ่งอาจเกิดที่ส่วนใดของเส้นประสาทก็ได้ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงหรือชาเริ่มจากส่วน distal หรือ proximal ของแขนหรือขาก็ได้ ไม่จำเป็นต้องเริ่มที่ปลายเท้าเหมือน axonal polyneuropathy เมื่อตรวจร่างกายจะพบอาการชาและอ่อนแรงของแขนขาทั้งส่วน proximal และ distal, deep tendon reflexes (DTR) มักหายไปหรือมี hyporeflexia ทั่วไป ไม่ใช่ลดลงเฉพาะส่วน distal, Demyelinating polyneuropathy พบได้น้อยกว่า axonal polyneuropathy สาเหตุมีหลายประการ เช่น hereditary polyneuropathy, immune-mediated polyneuropathy เช่น Guillain-Barre syndrome (GBS), chronic demyelinating polyneuropathy (CIDP) เป็นต้น

3. **Multiple mononeuropathy หรือ mononeuropathy multiplex** เกิดจากพยาธิสภาพที่ทำลายเส้นประสาททีละเส้นแต่เกิดกับเส้นประสาทหลายตำแหน่งในเวลาใกล้เคียงกัน พยาธิสภาพอาจไม่ได้เกิดที่เส้นประสาททุกเส้น และเกิดขึ้นที่บริเวณใดของเส้นประสาทก็ได้ เมื่อตรวจร่างกายผู้ป่วยจะพบอาการชาและอ่อนแรงเป็นไปตามตำแหน่งของเส้นประสาทหลายๆ เส้น และมักไม่สมมาตร สาเหตุของ mononeuropathy multiplex ได้แก่ vasculitis, chronic granulomatous infection, tumor infiltration

อาการแสดง ประวัติ และตรวจร่างกาย

ผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์ด้วยอาการชาหรืออ่อนแรงบริเวณปลายมือและเท้า การซักประวัติผู้ป่วย peripheral polyneuropathy อาจแบ่งเป็น 2 ส่วนที่สำคัญ ได้แก่

1. การซักประวัติเพื่อบอกถึงตำแหน่งของพยาธิสภาพ

1.1 อาการชาและอ่อนแรงเกิดขึ้นเฉพาะที่ (เป็น focal neuropathy) หรือเกิดขึ้นบริเวณปลายมือและเท้าทั้งสองข้าง (เป็น peripheral polyneuropathy)

1.2 หากเป็น focal neuropathy อาการชาและอาการอ่อนแรงอยู่ใน distribution ของ nerve root, plexus หรือ peripheral nerve ใด

1.3 หากเป็น polyneuropathy อาการชาและอ่อนแรงของผู้ป่วยเป็นเท่าๆ กันทั้งสองข้างหรือไม่ อาการเป็นเฉพาะส่วนปลายของแขนและขา หรือเป็นที่ส่วนต้นแขนและขาด้วย

1.4 ในกรณีของ polyneuropathy อาการของผู้ป่วยเกิดขึ้นจากพยาธิสภาพของเส้นประสาทที่ทำหน้าที่ด้านใด

- Motor nerve ผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนแรงเป็นหลัก
- Sensory nerve ผู้ป่วยจะมีอาการชาเป็นหลัก
- Motor and sensory nerves ผู้ป่วยจะมีอาการชาและอาการอ่อนแรง
- Autonomic nerve ผู้ป่วยจะมีอาการหน้ามืดเป็นลมเวลาเปลี่ยนท่า มีเหงื่อออกลดลง หรือมีความผิดปกติในการควบคุมการขับถ่าย
- Small fiber sensory nerve ผู้ป่วยจะมีอาการชาหรือมีอาการเจ็บบริเวณปลายมือและเท้าจากการทำงานของปลายประสาทที่ผิดปกติไป โดยที่ไม่มีอาการอ่อนแรง มักพบร่วมกับความผิดปกติของ autonomic nerve
- Dorsal root ganglion พบใน peripheral polyneuropathy ชนิดที่มีพยาธิสภาพที่ dorsal root ganglion ร่วมด้วย (neuronopathy) ผู้ป่วยจะมีปัญหาเรื่องการทรงตัว โดยเฉพาะเวลาหลับตาหรือในที่มืด เนื่องจาก proprioceptive sensation เสียไป

2. การซักประวัติเพื่อบอกชนิดของพยาธิสภาพ

2.1 การเกิดอาการและการดำเนินโรค เช่น เกิดขึ้นแบบเฉียบพลันหรือเกิดขึ้นมานานแล้วค่อยๆ เป็นมากขึ้น

2.2 ประวัติอื่นๆ ที่อาจเป็นสาเหตุหรือเกี่ยวข้องกับโรคของเส้นประสาท เช่น

- ประวัติโรคเบาหวาน โรคของต่อมไทรอยด์
- ประวัติได้รับยาหรือสารพิษที่ทำให้เกิดโรคของปลายประสาทได้ (**ตารางที่ 48.1**) ประวัติการดื่มเหล้า
- ประวัติโรคติดเชื้อที่อาจเป็นสาเหตุของ neuropathy เช่น โรคเรื้อน ไวรัสตับอักเสบซี งูสวัด หรือเอชไอวี
- ประวัติของ systemic vasculitis เช่น ผื่น ปวดข้อ บวมตามตัว ไอ ไซนัสอักเสบเรื้อรัง (Wegener granulomatosis) หอบหืด และ eosinophilia (Churg Strauss syndrome)
- ประวัติโรคมะเร็งและการได้ยาเคมีบำบัด
- ประวัติความเสี่ยงต่อการขาดสารอาหารและวิตามิน เช่น post-gastrectomy
- ประวัติโรคปลายประสาท อาการชาหรืออ่อนแรง มือเท้าลีบ หรือ foot deformity (high arch foot, flat foot) ในครอบครัว

การตรวจร่างกาย ผู้ป่วย peripheral polyneuropathy จำเป็นต้องตรวจร่างกายทุกระบบให้ละเอียดเนื่องจากสาเหตุอาจมาจากโรคของระบบอื่นๆ การตรวจร่างกายระบบประสาทต้องตรวจ motor system, DTR และ sensory system ให้ละเอียด การตรวจ sensory system นั้นต้องตรวจทั้ง pinprick, light touch, temperature, vibration และ proprioceptive sensation

ตารางที่ 48.1 ยาและสารพิษที่ทำให้เกิด neuropathy

ยาที่ทำให้เกิด axonal polyneuropathy	สารพิษที่ทำให้เกิด axonal polyneuropathy	ยาและสารพิษที่ทำให้เกิด demyelinating polyneuropathy
Alcohol	Arsenic	Hexacarbons (สารระเหย)
Amiodarone	Thallium	Amiodarone
Dapsone (motor predominant)	Organophosphates	Perhexiline
Disulfiram	Lead (motor predominant)	
Hydralazine	Hexacarbons (สารระเหย)	
Isoniazid		
Metronidazole		
Nitrofurantoin		
Antiretroviral medications		
Phenytoin		
Pyridoxine (sensory predominant)		
Vincristine		
Taxol		

การวินิจฉัยแยกสาเหตุ

แยกผู้ป่วยตามอาการทางคลินิกเป็น 3 แบบ คือ

1. **Bilateral symmetrical distal weakness and sensory loss** พบได้บ่อยที่สุด มักเกิดจาก axonal polyneuropathy ผู้ป่วยจะมีอาการชาและอ่อนแรงเริ่มที่ปลายเท้าก่อน (length dependent neuropathy) ตรวจร่างกายพบการชาแบบ gloves and stockings pattern โรคที่เป็นสาเหตุมีมากมาย อาจแยกเป็นกลุ่มย่อยตามชนิดของเส้นประสาทที่เกิดพยาธิสภาพ ดังนี้

1.1 **Bilateral symmetrical distal weakness and sensory loss** พบได้บ่อยที่สุดของ axonal polyneuropathy พยาธิสภาพเกิดทั้ง motor และ sensory nerve สาเหตุได้แก่

- โรคทางเมตาบอลิก เช่น เบาหวาน โรคของต่อมไทรอยด์ ไตวาย
- ยาหรือสารพิษ (**ตารางที่ 48.1**)
- การขาดวิตามินบางชนิด
- โรคทางพันธุกรรม เช่น Charcot-Marie-Tooth, amyloidosis และอื่นๆ
- สาเหตุอื่นๆ เช่น vasculitis, โรคติดเชื้อ (เช่น เอชไอวี), paraneoplastic syndrome, monoclonal gammopathy
- Idiopathic พบได้ร้อยละ 20-25 มักเกิดในคนสูงอายุ

1.2 **Bilateral symmetrical or asymmetrical distal weakness without sensory loss** เกิดจากโรคที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพใน motor nerve เป็นหลัก โดยไม่มีอาการชา เป็น peripheral polyneuropathy ชนิดที่พบได้ไม่บ่อย มีสาเหตุได้แก่

- Lead neuropathy
- ยา dapsone

1.3 **Bilateral symmetrical sensory loss without weakness** เกิดจากโรคที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพที่ sensory nerve เป็นหลัก โดยไม่มีอ่อนแรง มักเกิดจากสาเหตุคล้ายกับกลุ่มที่ 1.1

1.4 **Bilateral proprioceptive sensory loss without weakness** เกิดจากโรคที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพที่ sensory nerve และเซลล์ประสาทใน dorsal root ganglion ทำให้เกิดกลุ่มอาการที่เรียกว่า sensory neuronopathy (ganglionopathy) ผู้ป่วยจะมีอาการชาร่วมกับการสูญเสีย proprioceptive และ vibration sensation ทำให้ผู้ป่วยมีปัญหาการทรงตัวโดยเฉพาะเวลาหลับตาหรือในที่มืด สาเหตุของ sensory neuronopathy ได้แก่

- Paraneoplastic syndrome
- Sjögren's syndrome
- ยา cisplatinum
- การติดเชื้อเอชไอวี

1.5 **Prominent autonomic symptom and sign** เกิดจากโรคที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพของเส้นประสาทอัตโนมัติเป็นหลัก ผู้ป่วยจะมีอาการหน้ามืดเป็นลมเวลาเปลี่ยนท่า มีเหงื่อออกลดลง หรือมีความผิดปกติในการควบคุมการขับถ่าย สาเหตุของ autonomic neuropathy ได้แก่

- เบาหวาน
- Amyloidosis
- GBS บางราย
- ยา vincristine
- Porphyria
- การติดเชื้อเอชไอวี
- Idiopathic pandysautonomia

1.6 **Pure loss of temperature, pinprick sensation (small fiber involvement)** เกิดจากโรคที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพที่ small unmyelinated nerve fiber เป็นหลัก ซึ่งทำหน้าที่รับความเจ็บปวดและรับอุณหภูมิและเป็นเส้นประสาทชนิดที่ไม่มี myelin sheath หุ้ม บางครั้งเกิดร่วมกับ autonomic neuropathy สาเหตุของ small fiber neuropathy ได้แก่

- เบาหวาน
- Amyloidosis
- สาเหตุจากยาหรือสารพิษ, แอลกอฮอล์
- โรคทางพันธุกรรม เช่น hereditary sensory neuropathy, Tangier's disease, Fabry's disease
- การติดเชื้อเอชไอวี
- Idiopathic

2. **Bilateral asymmetrical weakness and sensory loss** เกิดจากพยาธิสภาพที่ทำลายเส้นประสาททีละเส้นในเวลาใกล้เคียงกันแต่พยาธิสภาพไม่ได้เกิดขึ้นที่เส้นประสาททุกๆ เส้น เมื่อตรวจร่างกายผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะพบอาการชาและกล้ามเนื้ออ่อนแรงเป็นไปตามตำแหน่งของเส้นประสาทหลายๆ เส้นโดยอาการสองข้างไม่สมมาตร เรียกว่าเป็น *multiple mononeuropathy* หรือ

mononeuropathy multiplex ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยมีอาการชาบริเวณที่เลี้ยงด้วยเส้นประสาท median ด้านขวา และมีอาการชาบริเวณที่เลี้ยงด้วยเส้นประสาท peroneal ด้านซ้าย ร่วมกับข้อเท้าซ้ายตก เป็นต้น มักเกิดจากโรคที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพที่หลอดเลือดที่ไปเลี้ยงเส้นประสาท เช่น vasculitis, tumor infiltration หรือ chronic granulomatous inflammation โรคที่ทำให้เกิด bilateral asymmetrical weakness and sensory loss ได้แก่

- Vasculitis เช่น Wegener granulomatosis, polyarteritis nodosa, Churg Strauss syndrome, SLE, rheumatoid arthritis, cryoglobulinemia, ไวรัสตับอักเสบบีและซี เป็นต้น
- Demyelinating polyneuropathy เช่น CIDP
- โรคติดเชื้อ เช่น โรคเรื้อน และเอชไอวี
- เบาหวาน (แต่พบน้อยกว่ากลุ่ม bilateral symmetrical distal weakness and sensory loss)
- Tumor infiltration เช่น hematologic malignancy
- Sarcoidosis
- Entrapment neuropathy หากเกิดขึ้นในหลายตำแหน่งอาจจะดูคล้าย mononeuropathy multiplex โดยจะเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่เป็น peripheral neuropathy จากสาเหตุอื่นอยู่แล้วทำให้เกิด entrapment neuropathy ได้ง่าย

3. Bilateral symmetrical distal and proximal weakness and sensory loss เกิดจากโรคที่ทำให้มีพยาธิสภาพที่ myelin sheath พยาธิสภาพอาจเกิดที่ใดของเส้นประสาทก็ได้ ไม่จำเป็นต้องเริ่มที่ส่วนปลายเส้นประสาทก่อน ตรวจร่างกายจะพบอาการชาและอ่อนแรงของแขนขาทั้งส่วน proximal และ distal ไม่มีลักษณะ length dependent, DTR มักหายไปหรือมี hyporeflexia ทั่วไปไม่ใช่ลดลงเฉพาะส่วน distal สาเหตุได้แก่

- GBS เกิดจากกลไกทางอิมมูน ทำให้เกิด acute polyradiculoneuropathy ผู้ป่วยจะมาด้วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงเฉียบพลัน บางคนจะมีอาการชาหรืออาการของระบบประสาทอัตโนมัติร่วมด้วย เมื่อตรวจร่างกายจะพบ proximal และ distal weakness ร่วมกับ DTR หายไป หรือ hyporeflexia ทั่วไป เมื่อทำ lumbar puncture จะพบน้ำไขสันหลังมีโปรตีนขึ้นสูง แต่จำนวนเซลล์ปกติ
- CIDP เกิดจากกลไกทางอิมมูน โดยพยาธิสภาพหลักจะอยู่ที่ myelin sheath ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงที่ส่วน proximal และ distal ร่วมกับอาการชาซึ่งไม่มีลักษณะ length dependent มีการดำเนินโรคค่อยๆ เพิ่มขึ้นในช่วง 3-8 สัปดาห์ ตรวจร่างกายจะพบ DTR ลดลงทั่วไปหรือหายไป เมื่อทำ lumbar puncture จะพบน้ำไขสันหลังมีโปรตีนขึ้นสูง แต่จำนวนเซลล์ปกติ CIDP อาจเกิดจากกลไกทางอิมมูนที่ผิดปกติโดยตรงโดยที่ไม่มีสาเหตุอื่น เรียกว่า idiopathic CIDP หรือเกิดร่วมกับโรคอื่นๆ ที่ทำให้เกิดความผิดปกติทางอิมมูน เกิดแอนติบอดีต่อ myelin sheath เช่น monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), osteosclerotic myeloma, multiple myeloma, Waldenstromm macroglobulinemia, cryoglobulinemia และไวรัสตับอักเสบซี

การสืบค้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เลือกส่งตรวจตามการวินิจฉัยแยกโรคที่คิดว่าจะเป็นสาเหตุในผู้ป่วยรายนั้น ไม่ควรส่งตรวจหมดทุกอย่างเกินความจำเป็น (**ตารางที่ 48.2**)

Electromyography (EMG)

ประกอบด้วยการตรวจ 2 ชนิด ได้แก่

1. Nerve conduction study โดยกระตุ้นเส้นประสาทด้วยไฟฟ้าและใช้อิเลคโตรดบันทึกการเปลี่ยนแปลงของกระแสไฟฟ้าจากกล้ามเนื้อ (motor conduction study) และเส้นประสาทส่วนรับความรู้สึก (sensory conduction study)

2. Needle electromyography เป็นการใช้เข็มอิเลคโตรดบันทึกกระแสไฟฟ้าจากภายในกล้ามเนื้อโดยตรง

ตารางที่ 48.2 การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้บ่อยในผู้ป่วย neuropathy

CBC, ESR
Fasting blood glucose, liver function test, BUN, creatinine
Thyroid function test
Vitamin B12 level
Serum and urine immunoelectrophoresis
ANA, rheumatoid factor
HBsAg, anti HIV
Blood, hair, nail for heavy metal
Genetic testing

โดยตรวจขณะกล้ามเนื้ออยู่นิ่งเพื่อดู spontaneous activity เช่น fibrillation potential และขณะที่ผู้ป่วยขยับกล้ามเนื้อเพื่อดูลักษณะของ motor unit action potentials (MUAPs)

การตรวจ EMG ในผู้ป่วย neuropathy มีประโยชน์ดังนี้

- ช่วยยืนยันการวินิจฉัย neuropathy
- ช่วยบอกตำแหน่งของเส้นประสาทที่มีความผิดปกติว่าน่าจะอยู่ที่ตำแหน่ง nerve root, nerve plexus หรือเส้นประสาทเส้นใด ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในผู้ป่วย focal neuropathy
- ช่วยบอกตำแหน่งของพยาธิสภาพว่าเป็น axonal neuropathy หรือ demyelinating neuropathy
- ช่วยบอกชนิดของเส้นประสาทที่มีความผิดปกติว่ามีความผิดปกติที่ส่วน motor nerve, sensory nerve หรือทั้งคู่

ข้อจำกัดที่สำคัญของ EMG คือ ไม่สามารถตรวจเส้นประสาทชนิด small fiber ซึ่งเป็นเส้นประสาทขนาดเล็กไม่มี myelin sheath หุ้มได้ จึงไม่สามารถตรวจผู้ป่วย pure small fiber neuropathy ได้

Nerve Biopsy

อาจช่วยวินิจฉัย peripheral polyneuropathy ที่มีสาเหตุจาก vasculitis, amyloidosis, leprosy หรือ chronic granulomatous inflammation เช่น sarcoidosis หรือในhereditary polyneuropathy บางชนิด

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Preston DC. Polyneuropathy. In: Preston DC, Shapiro BE, Electromyography and neuromuscular disorders: Clinical-electrophysiologic correlations. Newton: Butterworth-Heinemann; 1998:355-89.
2. Alport AR, Sander HW. Clinical approach to peripheral neuropathy: anatomic localization and diagnostic testing. Continuum 2012;18:13-38.
3. Bromberg MB. An approach to the evaluation of peripheral neuropathies. Semin Neurol 2010;30:350-5.
4. Levine TD, Saperstein DS. Laboratory evaluation of peripheral neuropathy. Neurol Clin 2013;31:363-76.
5. Huan MC. Laboratory evaluation of peripheral neuropathy. Semin Neurol 2010;30:337-49.
6. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. Endocrinol Metab Clin North Am 2013;42:747-87.
7. Peltier AC, Russel JW. Recent advances in drug-induced neuropathies. Curr Opin Neurol 2002;15:633-8.
8. Robinson-Papp J, Simpson DM. Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection. Muscle Nerve 2009;40:1043-53.
9. Lauria G, Merkies IS, Faber CG. Small fiber neuropathy. Curr Opin Neurol 2012;25:542-9.
10. Sheikh SI, Amato AA. The dorsal root ganglion under attack: the acquired sensory ganglionopathies. Pract Neurol 2010; 10:326-34.
11. Gwathmey KG, Burns TM, Collins MP, Dyck P. Vasculitic neuropathies. Lancet Neurol 2014;13:67-82.
12. Eftimov F, van Schaik I. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: update on clinical features, phenotypes and treatment options. Curr Opin Neurol 2013 ;26:496-502.
13. Gorson KC, Katz J. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurol Clin 2013;31:511-32.

49 Neuromuscular Junction Disorder

โชติพัฒน์ ด่านชัยวิจิตร

บทนำ

โรคกลุ่ม neuromuscular junction (NMJ) นั้นมีโรคไม่มากนัก โรคที่พบได้บ่อยที่สุดได้แก่ โรค myasthenia gravis (MG) และที่พบได้บ่อยรองลงมาได้แก่ Eaton-Lambert myasthenic syndrome ส่วนอีกโรคหนึ่งที่อาจพบได้แต่มักเป็นการแพร่กระจายแบบ epidemic ได้แก่ Botulism ในบทนี้จะกล่าวถึงโรค myasthenia gravis เป็นสำคัญ

Myasthenia Gravis

พยาธิกำเนิด

เป็นโรคของ NMJ ที่มีพยาธิสภาพอยู่ที่บริเวณ post synaptic cleft ซึ่งถูกทำลายโดยออโตแอนติบอดีคือ acetylcholine receptor antibody ทำให้กล้ามเนื้อนั้นไม่สามารถตอบสนองจากการกระตุ้นด้วย acetylcholine ที่หลั่งมากจาก presynaptic area ได้ ส่งผลให้กล้ามเนื้ออ่อนแรง ปัจจุบันสามารถตรวจพบออโตแอนติบอดีชนิดนี้ได้ในผู้ป่วยประมาณร้อยละ 60-70 ในกรณีที่มีเป็น generalized MG

อาการและอาการแสดง

อาการของโรค MG มีลักษณะที่ค่อนข้างจำเพาะ คือ ผู้ป่วยจะรู้สึกอ่อนแรงมากขึ้นเมื่อใช้กล้ามเนื้อนั้นติดต่อกัน (fatigability) เช่น ผู้ป่วยมักจะมีอาการค่อนข้างปกติหรือไม่มีอาการเลยในตอนเช้าหลังตื่นนอนใหม่ๆ เนื่องจากกล้ามเนื้อยังไม่ได้ใช้งาน แต่อาการอ่อนแรงจะเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ ในช่วงวัน และมักอ่อนแรงมากที่สุดในช่วงเย็น เนื่องจากกล้ามเนื้อถูกใช้งานอย่างต่อเนื่องมาตลอดทั้งวัน กล้ามเนื้อที่มักเป็นในผู้ป่วยเกือบทุกราย ได้แก่ กล้ามเนื้อ levator palpebrae superioris หรือ extraocular muscle ทำให้ผู้ป่วยมีอาการหนังตาตกและมองเห็นภาพซ้อนตามลำดับ กล้ามเนื้อเรียบอื่นๆ ในร่างกายที่อาจเป็นด้วย ได้แก่ facial muscle, bulbar muscle และกล้ามเนื้อแขนขา ในกรณีที่มีอาการของกล้ามเนื้อแขนขา มักเป็น proximal muscle weakness ซึ่งคล้ายคลึงกับผู้ป่วย myopathy ได้

ผู้ป่วย MG ที่มีอาการเฉพาะที่ตา เช่น หนังตาตก หรือมองเห็นภาพซ้อน เรียกว่า ocular MG ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการอ่อนแรงของแขนขาร่วมด้วยเรียกว่า generalized MG พบว่าผู้ป่วย generalized MG ส่วนหนึ่งจะเริ่มมีอาการ ocular MG มาก่อน แล้วจึงมีอาการแขนขาอ่อนแรงตามมาในภายหลัง อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มี ocular MG ต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ปีโดยไม่มีอาการแขนขาอ่อนแรง มักไม่มีการดำเนินโรคไปเป็น generalized MG

การวินิจฉัย

MG สามารถให้การวินิจฉัยจากอาการทางคลินิกได้ เช่น หากตรวจพบว่าผู้ป่วยมีอาการหนังตาตก หรือมี extraocular muscle weakness ที่มีอาการล้าอย่างรวดเร็ว (fatigability) ก็สามารถให้การวินิจฉัยได้ เทคนิคการตรวจหา fatigability ที่มักใช้ในทางคลินิค ได้แก่ การตรวจ sustained upward gaze, repetitive saccade หรือการตรวจหา enhanced ptosis เป็นต้น

ในกรณีที่ต้องการตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการวินิจฉัย ได้แก่ การตรวจ ice pack test (ใช้ ice pack ประคบที่ตาข้างที่มีหนังตาตก ถ้าหนังตาสามารถเปิดได้มากขึ้นกว่าเดิมถือว่าผลตรวจเป็นบวก), การตรวจ Tensilon test รวมไปถึงการตรวจ electromyography with repetitive nerve stimulation นอกจากนี้ในบางสถานพยาบาลที่สามารถตรวจหา acetylecholine receptor antibody ได้ ก็ควรตรวจหาเพราะพบว่ามีความจำเพาะต่อโรคสูงมาก

โรคร่วมอื่นๆ

MG มีโอกาสพบร่วมกับโรคอื่นๆ ที่สำคัญได้บ่อย เช่น ความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ ซึ่งอาจเป็นได้ทั้ง hyperthyroidism หรือ hypothyroidism จึงควรตรวจเลือดเพื่อดูการทำงานของต่อมไทรอยด์ทุกราย

นอกจากนี้ MG ยังสามารถพบร่วมกับความผิด

ปกติของต่อมไทมัสได้บ่อย ไม่ว่าจะเป็นเพียง thymic hyperplasia หรือบางครั้งอาจเป็น thymoma (ทั้งชนิด benign และ malignant) จึงควรตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอกโดยเฉพาะในผู้ป่วย generalized MG

การรักษา

1. **การให้ยา** ยาที่ใช้บ่อยคือ pyridostigmine bromide (Mestinon) ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการทำลายของ acetylecholine ในบริเวณ synaptic cleft ทำให้อาการอ่อนแรงดีขึ้นได้ ยานี้มีผลข้างเคียงค่อนข้างมากในระยะที่เริ่มใช้ยา โดยเฉพาะอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร เช่น อาการมวนท้อง ปวดท้อง ถ่ายเหลว เป็นต้น

Immunosuppressive drug มีประโยชน์โดยเฉพาะใน generalized MG ยาที่ใช้บ่อยคือ prednisolone ในขนาดสูงได้ถึง 1 มก./กก./วัน และค่อยๆ ลดขนาดยาลงถ้าผู้ป่วยอาการดีขึ้น ในบางกรณีอาจพิจารณาให้ immunosuppressive drug ตัวที่สอง เช่น azathioprine เพื่อหวังผล steroid-sparing effect

2. **การผ่าตัด themectomy** แนะนำให้ทำในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น generalized MG หรือตรวจพบว่ามี thymoma

Myasthenic Crisis

เป็นอาการของ MG ชนิดรุนแรง โดยผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้ออย่างมาก รวมไปถึงอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อกะบังลมและกล้ามเนื้อการหายใจ ถือเป็นภาวะฉุกเฉินที่ควรได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วนด้วยการช่วยหายใจอย่างเหมาะสม มิฉะนั้นผู้ป่วยอาจเสียชีวิตได้ หลังจากที่ได้รับการช่วยเหลือเบื้องต้นแล้วผู้ป่วยควรจะได้รับการตรวจหาสิ่งกระตุ้น หรือสาเหตุของ myasthenic crisis เช่น การติดเชื้อ หรือการขาดยา แล้วให้การรักษาตามความเหมาะสม นอกจากนี้พบว่าการรักษาด้วย immunotherapy เช่น การทำ plasmapheresis หรือการให้ intravenous immunoglobulin G (IVIg) สามารถทำให้ myasthenic crisis สงบลงได้เช่นกัน

50 Systemic Lupus Erythematosus

อัจฉรา กุลวิสุทธิ์

บทนำ

Systemic lupus erythematosus (SLE) เป็นโรคออโตอิมมูนที่มีการสร้างออโตแอนติบอดีหลายชนิด ทำให้เกิดอาการและอาการแสดงได้ทุกอวัยวะ โรคมีการกำเริบขึ้นลงได้บ่อยโดยเฉพาะเมื่อมีปัจจัยกระตุ้น ความชุกของโรคประมาณ 15-50 ต่อประชากร 100,000 คน พบบ่อยในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (9:1) ส่วนใหญ่อายุระหว่าง 20-40 ปี คนในครอบครัวเดียวกันมีโอกาสเสี่ยงเกิดโรคมากกว่าคนทั่วไป 20 เท่า ญาติพี่น้องของผู้ป่วย SLE มีความชุกของ anti-nuclear antibody (ANA) ร้อยละ 5-12 โดยไม่เป็นโรค ยีนที่มีส่วนเกี่ยวข้องที่สำคัญ ได้แก่ HLA-DR2 โดยเฉพาะในชาวเอเชีย และ HLA-DR3 ในยุโรป ปัจจัยเสี่ยงอื่นที่ร่วมด้วยในการเกิดโรค ได้แก่ ความผิดปกติของ Fcγ-R ซึ่งทำให้มีความผิดปกติในการกำจัดอิมมูนคอมเพล็กซ์, complement deficiency เช่น C2 deficiency และความผิดปกติในกระบวนการ apoptosis

อาการและอาการแสดง

มีอาการตามระบบได้ทุกระบบ ทั้งที่อยู่ใน ACR criteria และนอกเหนือจากนั้น โดยอาการทางข้อและผิวหนังพบบ่อยที่สุดโดยเป็นอาการนำร้อยละ 50-60 และร้อยละ 20 ตามลำดับ และเมื่อพิจารณาตลอดระยะเวลาที่เป็นโรค จะพบอาการทางระบบข้อและผิวหนังร้อยละ 90 และร้อยละ 80 ตามลำดับ

ระบบผิวหนัง

แบ่งเป็น 2 ชนิดใหญ่ๆ ได้แก่

1. ผื่นที่จำเพาะต่อโรค มี 3 ชนิดย่อย ได้แก่

- Acute cutaneous lupus erythematosus (ACLE) ได้แก่ malar rash
- Subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) แบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ ชนิด papulosquamous และ annular-polycyclic form ผื่นจะหายโดยไม่มีพังผืดหรือการฝ่อลีบของผิวหนัง ซึ่งต่างจาก DLE
- Chronic cutaneous lupus erythematosus (CCLE) ที่สำคัญได้แก่ discoid lupus erythematosus (DLE) ความชุกร้อยละ 15-30 ลักษณะจำเพาะคือ รูปร่างกลมหรือรีนูน (erythematous plaque) ขอบเขตชัดเจน มักมีขุยหรือสะเก็ดยึดติดลงไปจนถึงระดับรูขุมขนที่มักขยายใหญ่ขึ้น เมื่อดึงสะเก็ดออกอาจเห็นตำแหน่งของสารเคอราตินที่อุดตันบริเวณผิวของรูขุมขน เรียกว่า "follicular plugging" เมื่อสะเก็ดตรงกลางผื่นหลุดออกจะเห็นเนื้อเยื่อฝ่อตัวลงทำให้มีลักษณะ central atrophic scar ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะของผื่นนี้ มักมี telangiectasia รอบผื่นร่วมด้วย ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี DLE โดยไม่มีอาการตามระบบ ผู้ป่วยที่มีผื่นนี้เพียงร้อยละ 5-10 จะมีอาการทาง systemic (SLE) ตำแหน่งที่พบได้บ่อย คือ บริเวณใบหน้า, หนังศีรษะ, ใบหู, บริเวณ V-shaped ของหน้าอกและคอ และแขนด้านนอก

2. ผื่นที่ไม่จำเพาะต่อโรค ได้แก่ ผื่นแพ้แสง, ผมร่วงชนิดที่ไม่มี DLE/scar ที่หนังศีรษะ, oral ulcer, livedo reticularis และหลอดเลือดอักเสบ ให้นึกถึงสาเหตุอื่นด้วย

ระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ

มีข้ออักเสบมากกว่า 1 ข้อ โดยมักเป็นหลายข้อคล้ายโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์แต่การดำเนินโรคไม่ค่อยเป็นต่อเนื่อง, ไม่ค่อยมีการผุกร่อนของข้อหรือข้อผิดรูป ในรายที่มีข้อผิดรูป (พบได้น้อยกว่าร้อยละ 5) มักเกิดจากเนื้อเยื่อหรือเส้นเอ็นรอบข้อหย่อนกว่าปกติ มักมีลักษณะ swan-neck deformity และ ulnar deviation ซึ่งสามารถปรับให้กลับคืนรูปได้ เรียกว่า "Jaccoud's arthropathy"

ระบบทางเดินปัสสาวะ

พบร้อยละ 25-50 มักเกิดใน 3 ปีแรกของโรค ตรวจพบไข่ขาวในปัสสาวะพบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยเกือบทุกรายเกิดกลุ่มอาการ nephritis ร้อยละ 45-65 พบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะร้อยละ 80 กลุ่มที่เสี่ยงต่อการเกิดไตอักเสบสูง ได้แก่ เพศชาย, อายุ < 30 ปี และประชากร

จากประเทศอื่นๆ ที่ไม่ใช่ยุโรป พบชนิด lupus nephritis (LN) class IV บ่อยที่สุด (**ตารางที่ 50.1** และ **50.2**)

ระบบประสาท

พบร้อยละ 14-75 เกิดได้ทั้งระบบประสาทส่วนกลาง ส่วนปลาย และประสาทอัตโนมัติ ที่พบบ่อยได้แก่ cognitive defect, ชัก, พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง และ psychosis ส่วนภาวะอื่นพบน้อย เช่น myelopathy, peripheral neuropathy, headache, stroke, chorea เป็นต้น หลักการวินิจฉัยที่สำคัญคือ ต้องแยกโรคอื่นที่ไม่ใช่ SLE ออกไปก่อน ได้แก่ ยา, ภาวะติดเชื้อ, ดุลย์อิเล็กโตรไลต์ผิดปกติ, hypertensive encephalopathy และยูรีเมียออกไปก่อน

ระบบหัวใจและการไหลเวียนเลือด

ที่พบบ่อยที่สุด คือ เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis) ร้อยละ 18 ซึ่งอาจทำให้เกิดสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ มักมีสารน้ำน้อยหรือปานกลาง ไม่ค่อยพบ cardiac tamponade, myocarditis ร้อยละ 3-15 ซึ่งส่วนใหญ่ไม่มีอาการ แต่ตรวจพบชีพจรเต้นเร็วหรือเต้นผิดปกติ และพบขนาดหัวใจโตจากภาพรังสีทรวงอก, pulmonary HT ซึ่งพบน้อย แต่ต้องประเมินเรื่อง chronic thromboembolism และ antiphospholipid syndrome การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันอาจทำให้โรคดีขึ้นได้ ซึ่งต่างจาก primary pulmonary HT นอกจากนี้จะมีอุบัติการณ์ atherosclerosis มากขึ้นและเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในระยะยาว

ระบบโลหิต

ภาวะซีดพบได้มากกว่าร้อยละ 50 มักเกิดจาก anemia of chronic disease ส่วน autoimmune hemolytic anemia (AIHA) พบเพียงร้อยละ 10 พบ Coombs' test เป็นบวกพบได้ร้อยละ 50-60 แต่มีเพียงครึ่งหนึ่งเท่านั้นที่มี AIHA จึงต้องดูว่ามี microspherocyte และ elevated reticulocyte count หรือไม่, เกล็ดเลือดต่ำพบได้ร้อยละ 15-50 การรักษาทั่วไป เช่นเดียวกับใน ITP โดยทั่วไปถือการมีเลือดออกสำคัญกว่าจำนวนเกล็ดเลือด หากไม่มีเลือดออกควรรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์เมื่อเกล็ดเลือด <50,000 ตัว/ลบ.มม. ส่วน leucopenia มักไม่ต่ำกว่า

ตารางที่ 50.1 Lupus nephritis (LN) classification ค.ศ. 2003

Class I	Minimal mesangial LN
Class II	Mesangial proliferative LN
Class III	Focal LN (<50% of glomeruli) III (A): active lesions III (A/C): active and chronic lesions III (C): chronic lesions
Class IV	Diffuse LN (≥ 50% glomeruli) Diffuse segmental (IV-S) or global (IV-G) LN IV (A): active lesions IV (A/C): active and chronic lesions IV (C): chronic lesions
Class V	Membranous LN
Class VI	Advanced sclerosing LN (≥ 90% globally sclerosed glomeruli without residual activity)

ตารางที่ 50.2 ความแตกต่างระหว่าง lupus nephritis ชนิดต่างๆ

Class	Pattern	ตำแหน่งสะสมของ immune complex	Clues			
			Sediment	24 hr urine protein (มก.)	Serum creatinine	ความดันโลหิต
I	Normal	None	Bland	< 200	ปกติ	ปกติ
II	Mesangial	Mesangial	RBC หรือ bland	200-500	ปกติ	ปกติ
III	Focal and segmental proliferative	Mesangial, subendothelial ± subepithelial	RBC, WBC	500-3500	ปกติหรือสูงเล็กน้อย	ปกติหรือสูง
IV	Diffuse proliferative	Mesangial, subendothelial ± subepithelial	RBC, WBC, RBC cast	1000- >3500	ปกติจนถึงต้อง dialysis	สูง
V	Membranous	Mesangial, subepithelial	Bland	>3000	ปกติหรือสูงเล็กน้อย	ปกติ

3,000 เซลล์/ลบ.มม. และไม่ต้องรักษา

อาจพบภาวะเลือดแข็งตัวง่ายที่เรียกว่า anti-phospholipid syndrome (APS) ร้อยละ 34 แต่ต้องมีอาการหลอดเลือดอุดตันหรือแท้งบุตร ร่วมกับพบ APL แอนติบอดี เช่น lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin IgG / IgM และ/หรือ anti β2 glycoprotein I IgG / IgM ที่มีค่าสูงต่อเนื่อง > 3 เดือน จึงจะรักษาด้วยยาต้านเลือดแข็ง กรณีหลอดเลือดอุดตันต้องให้ตลอดชีวิตถ้าไม่มีข้อห้าม ส่วนกรณีแท้งบุตรให้การรักษาเมื่อจะตั้งครรภ์ด้วยเฮปารินหรือ LMWH ร่วมกับแอสไพรินขนาดต่ำจนถึงใกล้คลอดค่อยหยุด

อาการตามระบบทั่วไป

ที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ ไข้ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร และน้ำหนักลด มักพบร่วมกับโรคกำเริบ ผู้ป่วยทุกรายที่มีไข้ควรสืบค้นว่ามีภาวะติดเชื้อร่วมด้วยหรือไม่เสมอ

การวินิจฉัยและสืบค้น

มีเกณฑ์การวินิจฉัย ค.ศ. 1997 เดิม (**ตารางที่ 50.3**) และเกณฑ์ใหม่ ค.ศ. 2012 (**ตารางที่ 50.4**) เพื่อช่วยให้วินิจฉัยกลุ่มที่ criteria เดิมไม่ครบตั้งแต่แรกให้ดีขึ้น

1. ประวัติและตรวจร่างกาย เป็นสิ่งสำคัญที่สุดในการวินิจฉัย SLE แม้ตรวจซีโรโลยีเป็นบวกแต่ถ้าไม่มีอาการก็ไม่วินิจฉัย ประวัติที่สำคัญแสดงใน **ตารางที่ 50.5**

2. การสืบค้นทางห้องปฏิบัติการ ควรตรวจ CBC, UA, เคมีเลือดโดยเฉพาะ creatinine เมื่อเริ่มวินิจฉัยทุกรายโดยเฉพาะรายที่มีไตอักเสบร่วมด้วย ควรตรวจ sediment และ urine protein 24 ชม. (ในแนวทางปฏิบัติสำหรับการสืบค้น LN ค.ศ. 2012 แนะนำให้ใช้ตรวจ spot urine protein/creatinine ratio แทนซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับ urine protein 24 ชม. แต่ได้ผลเร็วกว่า), albumin, globulin, cholesterol, triglyceride, LDL, electrolyte เพิ่มเติม การตรวจภาพรังสีทรวงอกควรทำทุกรายและทุกครั้งที่โรคกำเริบเนื่องจากภาวะ serositis และ myocarditis มักมีอาการน้อย ซึ่งตรวจพบได้จากภาพรังสี

การตรวจทางซีโรโลยีที่ช่วยในการวินิจฉัยคือ antinuclear antobody (ANA), anti-DNA, anti-Sm และ antiphospholipid antibody โดย 2 อย่างหลังอาจไม่ต้องตรวจในรายที่เกณฑ์อื่นครบอยู่แล้ว เนื่องจากโอกาสพบ anti-Sm เพียงร้อยละ 30 กรณีที่โรคกำเริบการประเมินที่สำคัญได้แก่ ระดับ anti-DNA และ serum complement ในผู้ป่วยที่มีอาการหลอดเลือดอุดตันหรือแท้งบุตรควรตรวจระดับ anti-phospholipid antibody เพื่อวินิจฉัยภาวะ APS

3. การตรวจชิ้นเนื้อไตใน lupus nephritis มีข้อบ่งชี้ตามแนวทางการดูแลรักษาโดย American College of Rheumatology ค.ศ. 2012 ดังนี้

- ค่า creatinine สูงโดยไม่พบสาเหตุอื่น
- มี proteinuria ≥ 1 กรัมใน 24 ชม. จากการตรวจโดย spot urine protein/creatinine ratio หรือ 24-hour urine protein
- ตรวจพบดังต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ครั้งโดยไม่พบสาเหตุอื่น
  - Proteinuria ≥ 0.5 กรัมใน 24 ชม. ร่วมกับ

Rheumatol

ตารางที่ 50.3 เกณฑ์การวินิจฉัย SLE ค.ศ. 1997 ผู้ป่วยพบเกณฑ์อย่างน้อย 4/11 ข้อ

1.	Malar rash
2.	Discoid rash
3.	Photosensitivity
4.	Oral ulcer
5.	Arthritis ≥ 2 ข้อ
6.	Serositis (pleuritis or pericarditis)
7.	Renal disorder (proteinuria >0.5 กรัม/วัน หรือ 3+ หรือมี cellular cast)
8.	Neurological disorder (ชักหรือ psychosis)
9.	Hematologic disorder (anemia, leukopenia < 4000 เซลล์/ลบ.มม. หรือ lymphopenia < 1500 เซลล์/ลบ.มม. มากกว่า 2 ครั้ง หรือ, thrombocytopenia < 100,000 ตัว/ลบ.มม.)
10.	Immunologic disorder (anti-DNA หรือ anti-Sm หรือ antiphospholipid Ab)
11.	ANA

ตารางที่ 50.4 SLICC Classification Criteria for SLE ค.ศ. 2012: โดยจะวินิจฉัยเมื่อ 1) มีข้อมูลอย่างน้อย 4 ข้อใน Clinical และ Immunologic criteria (ต้องมี Clinical ≥ 1 ข้อและ Immunologic ≥ 1 ข้อ) 2) มีผลชิ้นเนื้อที่ไตเข้าได้กับ lupus nephritis ร่วมกับพบ ANA หรือ anti-DNA

Clinical criteria

1. Acute cutaneous lupus, including:
   Lupus malar rash (do not count if malar discoid)
   Bullous lupus
   Toxic epidermal necrolysis variant of SLE
   Maculopapular lupus rash
   Photosensitive lupus rash
   in the absence of dermatomyositis
   OR subacute cutaneous lupus (nonindurated psoriaform and/or annular polycyclic lesions that resolve without scarring, although occasionally with postinflammatory dyspigmentation or telangiectasias)
2. Chronic cutaneous lupus, including:
   Classic discoid rash
   Localized (above the neck)
   Generalized (above and below the neck)
   Hypertrophic (verrucous) lupus
   Lupus panniculitis (profundus)
   Mucosal lupus
   Lupus erythematosus tumidus
   Chillblains lupus
   Discoid lupus/lichen planus overlap
3. Oral ulcers
   Palate
   Buccal
   Tongue
   OR nasal ulcers
   in the absence of other causes, such as vasculitis, Behçet's disease, infection (herpesvirus), inflammatory bowel disease, reactive arthritis, and acidic foods
4. Nonscarring alopecia (diffuse thinning or hair fragility with visible broken hairs)
   in the absence of other causes such as alopecia areata, drugs, iron deficiency, and androgenic alopecia
5. Synovitis involving 2 or more joints, characterized by swelling or effusion
   OR tenderness in 2 or more joints and at least 30 minutes of morning stiffness
6. Serositis
   Typical pleurisy for more than 1 day
   OR pleural effusions
   OR pleural rub
   Typical pericardial pain (pain with recumbency improved by sitting forward) for more than 1 day
   OR pericardial effusion
   OR pericardial rub
   OR pericarditis by electrocardiography
   in the absence of other causes, such as infection, uremia, and Dressler's pericarditis
7. Renal
   Urine protein-to-creatinine ratio (or 24-hour urine protein) representing 500 mg protein/24 hours
   OR red blood cell casts
8. Neurologic
   Seizures
   Psychosis
   Mononeuritis multiplex
   in the absence of other known causes such as primary vasculitis
   Myelitis
   Peripheral or cranial neuropathy
   in the absence of other known causes such as primary vasculitis, infection, and diabetes mellitus
   Acute confusional state
   in the absence of other causes, including toxic/metabolic, uremia, drugs
9. Hemolytic anemia
10. Leukopenia (<4,000/mm^3 at least once)
    in the absence of other known causes such as Felty's syndrome, drugs, and portal hypertension
    OR
    Lymphopenia (<1,000/mm^3 at least once)
    in the absence of other known causes such as corticosteroids, drugs, and infection
11. Thrombocytopenia (<100,000/mm^3) at least once
    in the absence of other known causes such as drugs, portal hypertension, and thrombotic thrombocytopenic purpura

Immunologic criteria

1. ANA level above laboratory reference range
2. Anti-dsDNA antibody level above laboratory reference range (or >2-fold the reference range if tested by ELISA)
3. Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen
4. Antiphospholipid antibody positivity as determined by any of the following:
   Positive test result for lupus anticoagulant
   False-positive test result for rapid plasma reagin
   Medium- or high-titer anticardiolipin antibody level (IgA, IgG, or IgM)
   Positive test result for anti-β_2-glycoprotein I (IgA, IgG, or IgM)
5. Low complement
   Low C3
   Low C4
   Low CH50
6. Direct Coombs' test *in the absence of hemolytic anemia*

ตารางที่ 50.5 แนวทางการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และสืบค้นผู้ป่วย SLE

การประเมิน	แรกวินิจฉัย	ระหว่างตรวจติดตาม	เมื่อตั้งครรภ์
ประวัติ	• อาการตามระบบ SLE • อาการ APS • แผนการมีบุตรและวิธีคุมกำเนิด • ประวัติครอบครัวเป็น SLE • อาการของโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่นๆ • โรคที่มีอาการคล้ายกัน (drug-induced LE, เอดส์)	• อาการที่ให้การรักษา • อาการตามระบบ • ปัจจัยกระตุ้นให้โรคกำเริบ	• อาการตามระบบ SLE • ประวัติแท้งบุตรมาก่อนและอายุครรภ์ • ทบทวน disease activity 6 เดือนก่อนหน้านี้
ตรวจร่างกาย	• ตามระบบ	• ตามระบบ	• ตามระบบ • เฝ้าระวัง fetal heart rate ถ้ามารดามี anti-Ro/anti-La • เฝ้าระวัง pre-eclampsia และการแท้งถ้า APL Ab เป็นบวก
การสืบค้น	• CBC, ESR, UA, ถ้าซีดให้ดู blood smear, Coombs' test, reticulocyte count • Cr, albumin/globulin, lipid, FBS • 24-hr urine protein หรือ spot urine protein/Cr ถ้ามี proteinuria • ภาพรังสีทรวงอก • ANA, ถ้าเป็นบวกให้ส่ง anti-DNA, anti-Sm, APL Ab • APL Ab ถ้ามีประวัติหลอดเลือดอุดตันหรือแท้งบุตร	• เหมือนแรกวินิจฉัย • ภาพรังสีทรวงอก ถ้าโรคกำเริบแม้จะไม่มีอาการ • Stool for parasite ถ้าได้สเตียรอยด์ • Disease activity: anti-DNA, complement (C3, C4, CH50) • เฝ้าระวังอาการข้างเคียงจากยา	• CBC, UA, เคมีเลือด (ESR มักสูงขึ้นขณะตั้งครรภ์) • Anti-Ro, anti-La, APL ทุกราย • Disease activity : anti-DNA (complement จะสูงขณะตั้งครรภ์)

hematuria (RBC > 5 ตัว/HPF)

■ Proteinuria ≥ 0.5 กรัมใน 24 ชม. ร่วมกับ cellular cast

4. การประเมินตามระบบที่สงสัยว่ากำเริบ ใช้หลักการเช่นเดียวกับผู้ป่วยทั่วไป เช่น thrombocytopenia, autoimmune hemolytic anemia, pleural effusion เป็นต้น โดยหากสงสัยจากสาเหตุอื่นจำเป็นต้องแยกโรคออกไปก่อนและสืบค้นเพิ่มเติมเช่นเดียวกับผู้ป่วยทั่วไป

5. ผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงที่ไม่จำเพาะ เช่น ไข้ ต้องซักประวัติ ตรวจร่างกาย และสืบค้นโดยละเอียด

• *ไข้ที่ไม่ได้เกิดจากตัวโรค SLE* มักมีลักษณะต่อไปนี้ คือ ผู้ป่วยที่มีไข้ในขณะที่ได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์ในขนาดเทียบเท่ากับ prednisolone ≥ 20-40 มก./วัน หรือได้รับยา immunosuppressive drug อยู่แล้ว, ไข้มีอาการหนาวสั่นร่วมด้วย, ไข้ร่วมกับการตรวจพบ leukocytosis /neutrophilia หรือมี band form และ metamyelocyte ในเลือด

• *ไข้จากโรค SLE* มักไม่หนาวสั่น, มักพบ leukopenia ร่วมด้วย (โดยไม่ได้เกิดจากยากดภูมิคุ้มกัน), พบ complement ต่ำ และ/หรือ anti-DNA ที่สูงขึ้นร่วมด้วย และไข้จะตอบสนองดีต่อ prednisolone ขนาด 20-40 มก./วันในเวลา 24-48 ชม.

6. อาการทางระบบประสาท

1. แยกโรคหรือภาวะอื่นก่อน ได้แก่ การติดเชื้อ, เมตาบอลิก, hypertensive encephalopathy, ผลจากยา และยูรีเมีย

2. ให้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ

1) มีอาการชัก ให้แบ่งเป็น ชักเฉพาะที่ (focal) และชักทั้งตัว (generalized)

• *กลุ่มที่ชักเฉพาะที่* การสืบค้นหลักคือ CT หรือ MRI หากสงสัยรอยโรคขนาดใหญ่ เลือดออก หรือโรคของหลอดเลือดขนาดกลางหรือใหญ่ อาจเลือกทำ CT แต่ถ้าสงสัยโรคของหลอดเลือดขนาดเล็กหรือหลอดเลือดอักเสบ (cerebral vasculitis) ควรทำ MRI with Gadolinium ซึ่งอาจเห็นการบวมรอบรอยโรคและพบ increased signal intensity ของ Gadolinium ซึ่งจะสนับสนุนภาวะหลอดเลือดอักเสบ ควรส่งทั้ง T1-weighted, T2-weighted, fluid-attenuating inversion recovery (FLAIR) และ diffuse weighted image (DWI) โดย T2-weighted จะช่วยวินิจฉัยรอยโรคจากพังผืด, การบวม, ภาวะขาดเลือดทำให้เนื้อสมองตาย และแยกรอยโรคใหม่จากรอยโรคเก่า

การใช้ MRI without Gadolinium ในผู้ป่วย SLE พบความผิดปกติได้ร้อยละ 19-70 จาก vasculopathy โดยไม่สามารถอธิบายความผิดปกติจากการตรวจร่างกายได้ ความผิดปกติจาก MRI ที่พบบ่อยคือ unidentified bright object (UBO) ซึ่งเห็นใน T2-weighted image (เป็นตำแหน่งขาวสว่างขึ้นกว่าใน T1-weighted) มีขนาดเล็ก จำนวนมาก หรือพบ small, punctuate, hyperintense T2-weighted focal lesion ที่ subcortical และ periventicular white matter ซึ่งพบได้บ่อย บ่งชี้ถึงมีการทำลายหรือพังผืดบริเวณนั้นๆ ซึ่งไม่จำเพาะโรค พบได้บ่อยในผู้ป่วย SLE ที่มีอาการทางระบบประสาทอยู่เดิม หรือไม่เคยมีแต่พบ APL antibody, ผู้ป่วยโรคไมเกรน หรือเคยมี stroke เก่า ดังนั้นควรแปลผลด้วยความระมัดระวัง

• *กลุ่มที่ชักทั้งตัว* แนะนำให้ตรวจคลื่นสมอง (EEG) เพื่อหา epileptic foci และพิจารณาการให้ยากันชัก รายที่มี EEG ผิดปกติอย่างต่อเนื่องควรได้ยากันชักในระยะยาวเช่นเดียวกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่ไม่สามารถกลับคืนปกติได้ เช่น รอยโรคที่เกิดจากเนื้อสมองตายหรือพังผืดเป็นต้น

2) ไม่มีอาการชัก แบ่งเป็น

• *กลุ่มที่มี localizing sign* ต้องสืบค้นโดยการตรวจ CT/MRI และให้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่เกิดจากเลือดออกในสมองซึ่งพบน้อย มักสัมพันธ์กับเกล็ดเลือดต่ำ หรือความดันโลหิตสูง ให้รักษาตามสาเหตุ ส่วนกลุ่มที่เกิดจากหลอดเลือดอุดตันมักสัมพันธ์กับ APS ซึ่งอุดตันหลอดเลือดแดงบ่อยที่สุด จึงแนะนำให้ตรวจ APL antibody (LA, anticardiolipin IgG / IgM และ/หรือ anti β2 glycoprotein I IgG / IgM)

• *กลุ่มที่ไม่มี localizing sign* การสืบค้นขึ้นกับอาการและอาการแสดงว่าเข้ากับกลุ่มอาการใด เช่น peripheral neuropathy ให้ทำ EMG/NCV ส่วน Guillan-Barre syndrome ให้เจาะตรวจน้ำไขสันหลังและ EMG/NCV เหมือนในผู้ป่วยทั่วไป

รายละเอียดการสืบค้นที่สำคัญและมักตรวจบ่อยๆ ในการประเมินกลุ่มอาการทางระบบประสาทจาก SLE สรุปได้ดัง **ตารางที่ 50.6**

7. ปัจจัยที่ทำให้โรคกำเริบ ควรประเมินในผู้ป่วยทุกรายที่โรคกำเริบ เนื่องจากอาจให้การรักษาและแนะนำผู้ป่วยได้ ได้แก่ 1) แสงแดด 2) การติดเชื้อ 3) ภาวะเครียด 4) การตั้งครรภ์/การแท้งบุตร 5) ยาบางชนิดในผู้ป่วยบางราย เช่น ยาคุมกำเนิดที่มีระดับเอสโตรเจนสูง 6) การขาดยา

การรักษา

ขึ้นกับความรุนแรงของโรค (**ตารางที่ 50.7**)

การรักษา SLE ชนิดไม่รุนแรง

• แอสไพรินและ nonsteroidal anti-inflammatory agents (NSAID) สำหรับข้ออักเสบ, serositis, และ vasculitis ที่ไม่รุนแรงโดยใช้ในขนาดต้านการอักเสบ

• ยาต้านมาลาเรีย ได้แก่ chloroquine (250 มก./เม็ด) ขนาดไม่เกิน 4 มก./กก./วัน หรือ hydroxychloroquine (200 มก./เม็ด) ขนาดไม่เกิน 6.5 มก./กก./วัน ใช้ได้ผลในการรักษาอาการอ่อนเพลีย, อาการทางผิวหนัง, อาการปวดข้อ, ข้ออักเสบ และ serositis โดยใช้ร่วมกับแอสไพรินหรือ NSAID หรือใช้ในกรณีที่รักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ รูปเฉพาะที่และ NSAID ไม่ได้ผล ปัจจุบันมีแนวโน้มว่าการบริหารยาในกลุ่มนี้ในระยะยาว อาจช่วยลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของการกำเริบได้ หากใช้เป็นเวลานานควรตรวจจอตาอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง

• คอร์ติโคสเตียรอยด์รูป systemic ใช้เฉพาะในกรณีที่การรักษาดังกล่าวข้างต้นไม่สามารถคุมอาการได้ ให้ในขนาดต่ำไม่เกิน 0.5 มก./กก./วัน ของ prednisolone

• คอร์ติโคสเตียรอยด์รูปเฉพาะที่สำหรับพยาธิสภาพที่ผิวหนัง

ตารางที่ 50.6 การสืบค้นที่สำคัญในการประเมินกลุ่มอาการทางระบบประสาทจาก SLE

การสืบค้น	ข้อบ่งชี้	ประโยชน์และรายละเอียดที่สำคัญ
CBC และเคมีเลือด	สงสัยเกิดจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ SLE	แยกสาเหตุอื่น
การตรวจน้ำไขสันหลัง	มีไข้ร่วมกับอาการทางระบบประสาท โดยเฉพาะ meningeal irritation หรือสงสัยการติดเชื้อในระบบประสาท	• ช่วยแยกการติดเชื้อในระบบประสาท • ใน NPSLE สามารถพบเซลล์สูงได้ร้อยละ 22-36, โปรตีนสูงร้อยละ 30-66 และ น้ำตาลต่ำพบได้ร้อยละ 8-42
MRI (brain และ spinal cord)	* Focal neurological deficit * Diffuse neurological deficit with high risk feature (progressive, มีไข้)	• ควรทำทั้ง T1/T2 W, FLAIR, DWI และ Gadolinium-enhanced T1 sequence • ช่วยแยกก้อน, ฝี, PML และ meningeal enhancement • พบ small, punctuate, hyperintense T2-W focal lesion ที่ subcortical และ periventicular white matter ได้บ่อยใน focal > diffuse disease (ร้อยละ 79/48) ซึ่งสัมพันธ์กับอายุ, ระยะเวลาที่เป็นโรค, HT, APL-Ab และโรคลิ้นหัวใจโดยไม่อธิบายอาการและอาการแสดง • รอยโรคที่บ่งชี้ว่าเป็นรอยโรคใหม่ ได้แก่ indiscrete border, intermediate intensity on T2, ตำแหน่งที่พบที่ grey matter และมี gadolinium enhancement
MRA	Stroke	• มีประโยชน์เฉพาะในรายที่มีโรคหลอดเลือดขนาดกลางและขนาดใหญ่ • มีข้อจำกัดในโรคหลอดเลือดขนาดเล็กซึ่งเป็นพยาธิสภาพที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย SLE
ออโตแอนติบอดี	Stroke, psychosis, depression	• APL panel (focal disease) • Anti-neuronal Ab? (diffuse disease) • Anti-ribosomal P? (psychosis, depression)
EEG	ภาวะชัก	• พบความผิดปกติในระยะเฉียบพลันร้อยละ 70-80 โดยเป็น epileptiform discharge ร้อยละ 50-70 ส่วน diffuse slow wave พบได้ร้อยละ 30-50 โดยกลุ่มที่มี epileptiform discharge จะมีแนวโน้มชักซ้ำได้สูงถึงร้อยละ 73
Neuropsychological test	Cognitive dysfunction ที่เป็นปานกลางถึงมาก	• ช่วยวินิจฉัยและแยกความรุนแรงได้ และใช้ติดตามอาการ
EMG/NCV	Peripheral neuropathy	• แยกกลุ่มอาการ mononeuropathy, mononeuritis multiplex ออกจาก polyneuropathy ได้ • แยก axonal ออกจาก demyelinating neuropathies ได้
การตรวจตา	Visual loss	• แยกสาเหตุอื่นออกจาก optic neuropathy • ช่วยดูภาวะ optic disc edema และ visual field defect

การรักษา SLE ชนิดรุนแรง

• คอร์ติโคสเตียรอยด์ใช้เป็นยาหลักในขนาด 1 มก./กก./วันของ prednisolone หรืออาจใช้ชนิดฉีดเช่น dexamethasone ในขนาดเทียบเท่า เมื่อควบคุมอาการได้จึงค่อยๆ ลดขนาดลงจนถึงขนาดต่ำสุดที่สามารถคุมอาการได้ หรือสามารถหยุดยาได้โดยผู้ป่วยไม่มีอาการกำเริบ

• ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้บ่อยได้แก่ cyclophosphamide มีข้อบ่งชี้คือ

■ โรครุนแรงไม่สามารถควบคุมได้โดยคอร์ติโคสเตียรอยด์ (ใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงนานกว่า 2 เดือน)

ตารางที่ 50.7 อาการและอาการแสดงของ SLE แบ่งตามความรุนแรง และแนวทางการให้ยา

Mild form	Severe form
Fever	Massive pleural effusion
Arthritis	Massive pericardial effusion
Mild pericarditis / pleuritis	Renal disease (III, IV, V)
Small pleural and pericardial effusion	AIHA, thrombocytopenia
Rash	Neuropsychiatric lupus
Fatigue	Vasculitis (severe/gangrene)
Headache	Myocarditis
Leukopenia, lymphopenia	Lupus pneumonitis
	Lung hemorrhage
Antimalarial / NSAID / คอร์ติโคสเตียรอยด์เฉพาะที่	คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง + ยากดภูมิคุ้มกัน

▪ เพื่อช่วยลดขนาดของคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงในราย steroid-dependent หรือมีผลข้างเคียงของยา

• Lupus nephritis type IV รวมทั้ง type III และ V ที่มีผลทางพยาธิของ type IV ร่วมด้วย แนะนำการรักษามาตรฐาน โดยแบ่งเป็น

▪ *Induction phase* ให้ prednisolone 1 มก./กก./วัน ร่วมกับ pulse cyclophosphamide 500-750 มก./พื้นที่ผิวกาย ทุกเดือน 6 ครั้ง แล้วต่อด้วย maintenance phase ทุก 3 เดือน จนครบ 18 เดือน (NIH regimen) เนื่องจากสูตรนี้มีผลข้างเคียงระยะยาวทำให้เป็นหมันและอาจเกิดมะเร็งสูงขึ้น จึงมีการปรับสูตรยาโดยเริ่มด้วย prednisolone แบบเดิมร่วมกับ pulse cyclophosphamide 500 มก./ครั้งทุก 2 สัปดาห์เป็นเวลา 12 สัปดาห์ แล้ว maintenace ด้วย azathioprine 50-100 มก./วัน หรือ mycofenolate mofetil 2-3 กรัม/วัน (EURO lupus regimen) หรือให้เป็น mycofenolate mofetil 2-3 กรัม/วัน แทน cyclophsophamide ตั้งแต่ระยะ induction เลยในรายที่อาการไม่รุนแรง

▪ *Maintenance phase* ให้ prednisolone ปรับลดขนาดลงตามลำดับ และ pulse cyclophosphamide หรือให้ sequential treatment โดยหลังให้ pulse cyclophosphamide ครบ 3 เดือนแรก หรือ EURO lupus regimen แล้วเปลี่ยนเป็น mycofenolate mofetil ขนาดเหมือนข้างต้นหรือ azathioprine 50-100 มก./วัน ต่อเนื่องจนครบ 18 เดือน

▪ *ในรายที่สงสัยหรือเป็น rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN)* ต้องให้การรักษาด้วย pulse methyl prednisolone 1 กรัม/วัน เป็นเวลา 3 วัน และต่อด้วย prednisolone 0.5 มก./กก./วัน

• *การรักษาร่วม* ที่แนะนำได้แก่

- ยาต้านมาลาเรีย มีหลักฐานว่าช่วยลดอัตราการกำเริบ การทำลายของไต และการเกิดหลอดเลือดอุดตันได้

- ผู้ป่วยที่มี proteinuria $\geq$ 0.5 กรัมใน 24 ชม. ควรให้ยา ACEI หรือ ARB ร่วมด้วย เนื่องจากลด proteinuria ได้ร้อยละ 30

• การกำเริบรุนแรงที่ระบบอื่นไม่มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ โดยทั่วไปใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน โดยสูตรยาอาจคล้ายกับใน LN หรือขึ้นกับแพทย์

การรักษาอื่น ๆ

1. **การควบคุมความดันโลหิต** โดยเฉพาะรายที่มี LN แนะนำให้ใช้ยา ACEI เมื่อมีโปรตีนในปัสสาวะตั้งแต่ 0.5 กรัม/วัน อาจให้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วยหากบวม ควรควบคุมระดับความดันโลหิต < 130/80 มม.ปรอท

2. **การควบคุมไขมันในเลือด** ในรายที่รักษา LN แล้วระดับไขมันยังไม่ลดลง โดยควบคุมให้ระดับ LDL < 100 มก./ดล.

3. **การรักษา APS** ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในรายที่มีลิ่มเลือดอุดตัน และให้ LMWH + แอสไพรินขนาดต่ำขณะตั้งครรภ์

การป้องกันและการเฝ้าระวังภาวะที่อาจพบร่วมกันหรือเป็นผลจากยารักษา

1. การให้ความรู้เกี่ยวกับโรคและการปฏิบัติตน

ตารางที่ 50.8 ผลของยาที่ใช้บ่อยใน SLE กับการตั้งครรภ์และการให้นมบุตร

	FDA Category	ความปลอดภัยในหญิงมีครรภ์	ความปลอดภัยในหญิงให้นมบุตร	คำแนะนำ
Corticosteroid	B	++	++	
ASA (low dose) / NSAID*	C/B (ไตรมาส 1-2) D/D (ไตรมาส 3)	+ (ไตรมาส 1-2)	+/+	หยุด 6-8 สัปดาห์ก่อนคลอด *diclofenac, ibuprofen, naproxen
Coxib	C	?	?	หยุด 6-8 สัปดาห์ก่อนคลอด
CQ/HQ	C	+	+	
MTX	X	-	-	หยุด 3-4 เดือนก่อนตั้งครรภ์
Azathioprine	D	±	-	ใช้ด้วยความระมัดระวัง
Cyclophosphamide	D	-	-	หยุด 3-6 เดือนก่อนตั้งครรภ์
Cyclosporin A	C	±	-	ใช้ด้วยความระมัดระวัง
Mycophenolate	C	-	-	

2. การให้คำแนะนำด้านการออกกำลังกาย และการฟื้นฟูสมรรถภาพ ตรวจเช็คระดับน้ำตาล, ไขมัน และแนะนำลดปัจจัยที่อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อ atherosclerosis เช่น งดบุหรี่

3. การเสริมสารอาหารแคลเซี่ยมและวิตะมินดี ร่วมกับแนะนำการออกกำลังกายชนิด weight-bearing เพื่อป้องกันภาวะกระดูกบาง

4. ระวังการติดเชื้อ

5. ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันควรได้รับการตรวจหามะเร็ง เช่น รายที่ได้รับยา cyclophosphamide ควรแนะนำการตรวจ มะเร็งปากมดลูก, มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และผิวหนังอย่างสม่ำเสมอ

SLE กับการตั้งครรภ์

ควรให้โรคสงบอย่างน้อย 6 เดือน ข้อพิจารณายาที่ใช้ในการรักษา SLE ขณะตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรแสดงใน **ตารางที่ 50.8**

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Intern (Suppl) 2012;2:139-274.
2. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. Ann Rheum Dis 2010;69:2074-82.
3. Bertsias GK, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis 2008;67:195-205.

51 Systemic Sclerosis

อัจฉรา กุลวิสุทธิ์

ความสำคัญ

Systemeic sclerosis (scleroderma) เป็นโรคออโตอิมมูนที่พบน้อย มีอุบัติการณ์ 20 รายต่อประชากร 1 ล้านคน เพศหญิงเป็นบ่อยกว่าเพศชาย (3-5:1) มักเกิดในวัยเจริญพันธุ์อายุ 30-50 ปี มีการแสดงออกเด่นทั้งที่หลอดเลือด และเนื้อเยื่อผิวหนังและอวัยวะอื่นมีอาการ Raynaud phenomenon เป็นอาการนำและมีผิวหนังแข็งตึงทำให้เกิดความพิการและในกลุ่มที่มีการดำเนินโรคเร็วและรุนแรง การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันสามารถชะลอการดำเนินโรคได้

Scleroderma มี 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่มีการหนาตัวของผิวหนังเฉพาะที่ (localized scleroderma) มักพบในเด็ก มี การหนาตัวของผิวเป็นเส้น (linear scleroderma) หรือ patch (morphea) ซึ่งไม่ค่อยมีปัญหาทาง systemic ส่วนกลุ่มที่มีผิวผิดปกติทั้ง 2 ข้างของร่างกายแบบสมมาตร เรียกว่า systemic sclerosis จะมีอาการตามระบบที่รุนแรง ซึ่งจะกล่าวถึงในบทนี้

การวินิจฉัย

แยกโรคที่มีอาการคล้ายกัน (Scleroderma-like Condition) ออกไปก่อน

ที่สำคัญคือ diabetic chairoarthropathy (ผู้ป่วยมักเป็นเบาหวานมานาน และจะไม่พบ digital pitting scar), reflex sympathetic dystrophy (ซึ่งมักมีอาการข้างเดียว ไม่ symmetry), amyloidosis, mycosis fungoides และ graft-versus-host reaction

เกณฑ์การวินิจฉัยโรค

1. ACR Criteria 1980

โดยพบ 1 major หรือ ≥ 2 minor (**ตารางที่ 51.1**) โดยมีความไวและความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 75 และ 72 ตามลำดับ

2. ACR Classification Criteria 2013 (ตารางที่ 51.2)

เป็นเกณฑ์ล่าสุดซึ่งเพิ่มความไวในการวินิจฉัยโรค โดยเฉพาะในรายที่เป็นมาน้อยกว่า 3 ปี เพื่อช่วยให้เริ่มการรักษาได้เร็วขึ้น เพิ่มความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคเป็นร้อยละ 91 และ 92 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามต้องแยกโรคที่มีอาการคล้ายคลึงกันออกไปก่อน ที่พบบ่อยได้แก่ diabetic cheiroarthropathy ซึ่งมีผิวหนังตึงบริเวณปลายมือโดยไม่มี digital pitting scar และ nail fold capillary change พบในโรคเบาหวานที่เป็นมานาน โดยเฉพาะ type I ส่วนที่พบน้อย เช่น scleredema diabeticorum, graft-versus-host disease, porphyria, scleromyxedema และ eosinophilic fasciitis เป็นต้น หากมีคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9 ถือว่าครบเกณฑ์

และเมื่อวินิจฉัย systemic sclerosis แล้ว ให้แยกกลุ่ม subtype เป็น limited หรือ diffuse form (**ภาพที่ 51.1** และ **ตารางที่ 51.3**)

อาการและอาการแสดง

Raynaud Phenomenon

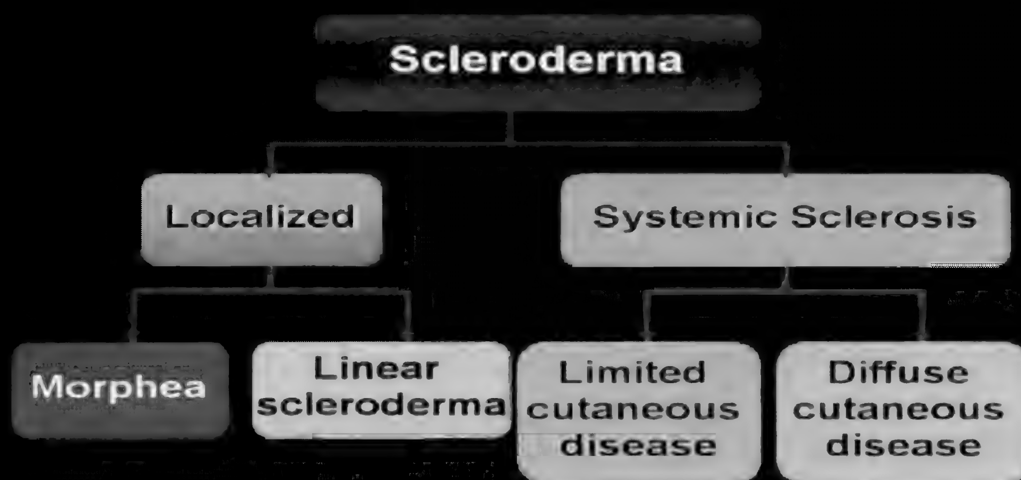
พบร้อยละ 95 มีการเปลี่ยนสีของปลายนิ้วเมื่อถูกความเย็น มี 3 ระยะคือ ซีด-เขียว-แดง มักเป็นอาการนำ โดยต้องแยก Raynaud phenomenon ชนิดปฐมภูมิออก

ตารางที่ 51.1 ACR criteria for systemic sclerosis 1980

Major criteria
Proximal scleroderma: symmetric thickening of skin of fingers and proximal to MCP/MTP
Minor criteria
Sclerodactyly
Digital pitting scar
Bibasilar pulmonary fibrosis

ตารางที่ 51.2 ACR Classification Criteria for systemic sclerosis 2013

Item	Sub-item	Score
Skin thickening of fingers extending proximal to the MCP joint (sufficient criteria)	-	-9
Skin thickening of the fingers (only count the higher score)	Puffy fingers	-2
	Sclerodactyly (distal to the MCP joint but proximal to the PIP joint)	-4
Fingertip lesion (only count the higher score)	Digital tip ulcers	-2
	Fingertip pitting scars	-3
Telangiectasia	-	-2
Abnormal nailfold capillaries	-	-2
Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease (maximum score = 2)	Pulmonary arterial hypertension	-2
	Interstitial lung disease	-2
Raynaud's phenomenon	-	-3
Systemic sclerosis-related autoantibodies (anti-centromere, anti-topoisomerase I (anti-Scl70), anti-RNA polymerase III) (maximum score = 3)	Anti-centromere Anti-topoisomerase I Anti-RNA polymerase III	-3



ภาพที่ 51.1 การจำแนกชนิดของ scleroderma

ตารางที่ 51.3 การแยกระหว่าง systemic sclerosis ชนิด diffuse และ limited form

	Diffuse form	Limited form
ความกว้างขวางของผิวหนังที่เป็น	Generalized	Distal ขึ้นมาถึงระดับศอกหรือเข่า
ซีโรโลยี	Anti-Scl70 (ร้อยละ 20-30)	Anti-centromere (ร้อยละ 50-90)
การดำเนินโรค	ช้าจนถึงเร็ว โดยเฉลี่ยโรคจะดำเนินไปมากขึ้นใน 2-5 ปี	ช้า ค่อยเป็นค่อยไป
ทุพพลภาพ เสียชีวิต	ILD, myocardial fibrosis	Pulmonary HT

ตารางที่ 51.4 ข้อแตกต่างระหว่าง Raynaud phenomenon ชนิดปฐมภูมิและทุติยภูมิ

	ชนิดปฐมภูมิ	ชนิดทุติยภูมิ
อายุที่เริ่มเป็น	อายุน้อยกว่า	อายุมากกว่า (มัก >30 ปี)
รูปแบบการเป็น	สมมาตร	อาจสมมาตรหรือไม่ก็ได้
ความรุนแรง	น้อย (ไม่มีแผล, gangrene)	มาก (มีแผล, gangrene)
อาการและอาการแสดงของโรคสาเหตุ	ไม่มี	มี
ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ (ESR, ANA, RF, อื่นๆ)	ไม่มี	มี
อื่นๆ	ประวัติไมเกรน หรือ Prinzmetal angina	ประวัติสิ่งแวดล้อม, อาชีพ, ยา (เช่น cafergot, β-blocker)

จากชนิดทุติยภูมิดัง**ตารางที่ 51.4**

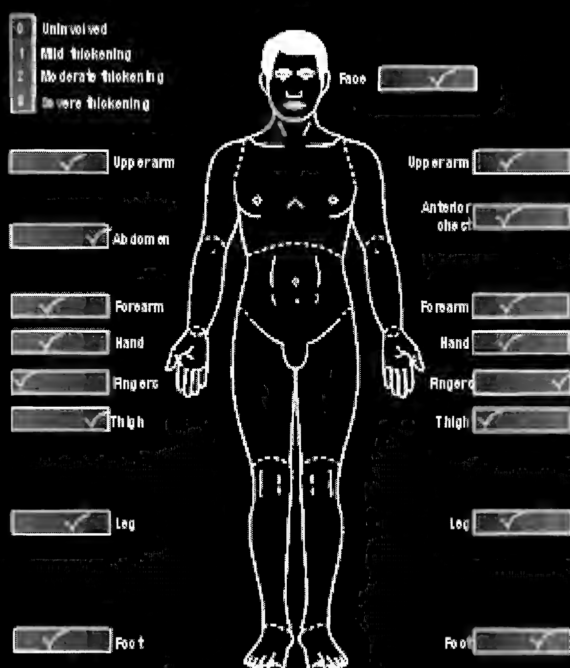
ผิวหนัง

มีการตึงหนาของผิวหนัง โดยบวมในระยะแรก แล้วกลายเป็นพังผืด และในที่สุดผิวหนังจะฝ่อลีบ ตำแหน่งและการลามขึ้นกับ subtype การลามและความรุนแรงของผิวหนังสัมพันธ์กับความผิดปกติของอวัยวะภายใน การประเมินความรุนแรงใช้ scleroderma skin score (SSS) ที่นิยมคือ modified Rodnan skin score (**ภาพที่ 51.2**) ซึ่งประเมิน 17 ตำแหน่ง ให้คะแนน 0-3 ในแต่ละตำแหน่ง (maximum score 51) ใช้ประเมินพยากรณ์โรค โดยค่าที่ ≥ 20 จะเสี่ยงต่อการเกิด renal crisis และใช้ติดตามผลการรักษาได้

มักพบ loss of skin crease ที่ใบหน้าและหน้าผาก และ มักพบ radial furrow รอบปาก hair follicle ถูกทำลายทำให้ผม/ขนร่วงเป็นหย่อม และมีการทำลายเม็ดสีผิวหนังเห็นเป็น hypopigmentation สลับ hyperpigmentation เรียกว่า salt-and-pepper appearance

ข้อและกล้ามเนื้อ

มักจำกัดการเคลื่อนไหวข้อจากผิวหนังที่ผิดปรกติ ปวดข้อพบบ่อยกว่าข้ออักเสบ ลักษณะข้ออักเสบคล้ายโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์แต่ไม่เป็นต่อเนื่อง ไม่รุนแรง และไม่ค่อยมีกระดูกกร่อน ยกเว้นการพบ bony resorption ที่ปลายนิ้วเรียกว่า acro-osteolysis การผิดรูปถ้ามีมักเกิดจากผิวหนัง การเคลื่อนไหวของเส้นเอ็นจะเสียดสีกับผิวหนังที่หนาตัวในรายรุนแรง เกิดเป็น tendon friction rub ซึ่งจะตรวจพบได้ชัดที่บริเวณมือโดยให้ผู้ป่วยกำ-แบมือ ส่วนกล้ามเนื้ออ่อนแรงมักไม่รุนแรงและอาการไม่



ภาพที่ 51.2 Modified Rodnan skin score เป็นการประเมินผิวหนัง 17 ตำแหน่ง ให้คะแนน 0-3 ในแต่ละตำแหน่ง (normal = 0, mild thickening = 1, definite thickening without fixation to deeper tissues = 2, severe thickening with fixation to deep tissues [hidebound] = 3) คะแนนสูงสุดคือ 51

เด่นเท่าใน polymyositis เกิดจาก muscle atrophy หรือพังผืด พบ myositis น้อยมาก หากพบให้นึกถึง associated polymyositis

ภาวะ calcinosis มักพบใน CREST syndrome (Calcinosis, Raynaud phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly, Telangiectasia) เป็นกลุ่มย่อยใน limited form ตำแหน่งเกาะของแคลเซียมมักอยู่ตื้นที่ส่วนปลายของมือ/เท้า, olecranon และ pre-patellar (calcinosis

cutis) หากอยู่ลึกในกล้ามเนื้อต้องนึกถึง poly- หรือ dermatomyositis ไว้ด้วย

ทางเดินอาหาร

พบร้อยละ 75-90 มีการลดการเคลื่อนไหวตลอดทางเดินอาหาร ผู้ป่วยจะมีริมฝีปากบางลงและอ้าปากได้น้อยกว่าปกติ ประเมินได้โดยให้ผู้ป่วยอ้าปากมากสุดเท่าที่ทำได้ วัดความกว้างระหว่างขอบบนของฟันล่างจนถึงขอบล่างของฟันบน ถ้าน้อยกว่า 3 ซม. ถือว่ามีการจำกัดการเคลื่อนไหวของปาก ความผิดปกติที่หลอดอาหารพบได้ร้อยละ 80 มักพบที่ส่วนล่าง 2 ใน 3 ของหลอดอาหาร อาการอื่นที่พบบ่อยคือ โรคกรดไหลย้อน และท้องผูกจากการบีบตัวของทางเดินอาหารผิดปกติ อาจมีท้องเสียจาก small bowel bacterial overgrowth เนื่องจากมีอาหารค้างในลำไส้เล็ก ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีอาการท้องเสียจึงแนะนำให้ลองเริ่มรักษาด้วยยาปฏิชีวนะก่อน หากไม่ดีขึ้นจึงค่อยสืบค้นต่อ

การหายใจ

ที่พบบ่อยได้แก่ interstitial lung disease (ILD) กลุ่มเสี่ยง ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยชนิด diffuse form พบ > ร้อยละ 75 โดยมักมีอาการน้อยในระยะแรก กว่าจะมีอาการเหนื่อยเวลาออกแรงหรือไอแห้งๆ ก็มักมีพยาธิสภาพมากแล้ว ตรวจร่างกายมักพบเสียง fine crackles ที่ชายปอดทั้งสองข้างเป็นเสียง "dry crackles" หรือ "velcro sound" นอกจากนี้อาจพบหายใจเร็ว, pleural friction rub, ทรวงอกขยายตัวได้จำกัด และสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด การตรวจ lung function test เป็น restrictive pattern และมีการลดลงของ DLCO การตรวจ high resolution CT (HRCT) จะวินิจฉัยได้ไวกว่าการเปลี่ยนแปลงทางภาพรังสีทรวงอก หากพบ ground-glass pattern จะบ่งชี้ภาวะ active alveolitis การตรวจ bronchoalveolar lavage พบนิวโตรฟิลและอีโอสิโนฟิลสูงขึ้นบ่งชี้ว่ามี active disease

หัวใจและหลอดเลือด

ที่สำคัญได้แก่ pulmonary hypertension (PHT) พบได้ร้อยละ 50 มักพบใน limited form มากกว่า diffuse form (ร้อยละ 40-65 และ 10-35 ตามลำดับ) โดยในชนิด limited form มักไม่พบพังผืดในปอดร่วมด้วย ส่วนใน diffuse form อาจพบร่วมกันและเกิดจากพังผืดในปอดเรื้อรัง หากเป็นผลจากโรคปอดมักพบหัวใจห้องขวาวายร่วมด้วย อาการที่พบบ่อยคือ อาการหอบเหนื่อย แต่ไม่มีอาการ 1 ใน 3 ของผู้ป่วย ตรวจร่างกาย พบ prominent a wave ที่หลอดเลือดดำคอ, loud P2 และอาจพบ right ventricular S4 ระดับความดันของหลอดเลือดในปอดที่เข้าข่ายการวินิจฉัยว่ามี PHT คือ > 20 มม. ปรอทขณะพัก หรือ > 30 มม.ปรอทขณะออกกำลัง แนวทางการวินิจฉัยและการสืบค้นใช้หลักการเช่นเดียวกับในภาวะ primary pulmonary hypertension ความผิดปกติอื่นที่พบบ่อยโดยเฉพาะ diffuse form แต่มักไม่มีอาการ ได้แก่ arrhythmia จากพังผืดที่กล้ามเนื้อหัวใจ, เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ และน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ

ไต

พบร้อยละ 5 ส่วนใหญ่มีอาการน้อยหรือไม่มีอาการ ปัจจัยเสี่ยงคือ scleroderma ชนิด diffuse พบได้ร้อยละ 12 ส่วนชนิด limited พบเพียงร้อยละ 1.6 ปัจจัยเสี่ยงอื่น ได้แก่ ชาวแอฟริกัน, ภาวะตั้งครรภ์, การได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์โดยเฉพาะเมื่อใช้ขนาด > 20-30 มก./วัน และเมื่อโรคดำเนินแบบ progressive มักเกิดใน 5 ปีแรกของโรค โดยเฉพาะใน 3 ปีแรก มักพบในฤดูหนาว ที่

ตารางที่ 51.5 ออโตแอนติบอดีที่สำคัญใน systemic sclerosis

แอนติบอดี	ความชุก (ร้อยละ)	ความสำคัญ
ANA	>95	Limited และ diffuse form
Anti-topoisomerase 1 (Scl-70)	15-20	Diffuse form, tendon rub, pulmonary fibrosis, อัตราตายสูงขึ้น, scleroderma renal crisis
Anticentromere	15-20	Limited form (CREST), Raynaud phenomenon, digital ischemia, pulmonary hypertension
PM/Scl	1	สัมพันธ์กับ myositis

สำคัญที่สุดและเป็นหนึ่งในสาเหตุการเสียชีวิตหรือทุพพลภาพ ได้แก่ scleroderma renal crisis

Scleroderma renal crisis คาดว่าเป็นผลจากหลอดเลือดถูกทำลายและตีบตัว ทำให้ไตขาดเลือดมาเลี้ยง กระตุ้นการสร้างสาร rennin, angiotensin และ aldosterone เกิดความดันโลหิตสูง อาการและอาการแสดงที่พบบ่อยคือ ความดันโลหิตสูงรุนแรงและเฉียบพลัน ร่วมกับเกิดไตวายหรือไตทำงานแย่ลง ผู้ป่วยมักปวดศีรษะ, ตามัว และอาจชักจาก hypertensive encephalopathy หรือภาวะยูรีเมีย ตรวจพบความดันโลหิตสูงมาก จอตาพบความผิดปกติจากความดันโลหิตที่สูงแบบเฉียบพลัน พบโปรตีนในปัสสาวะแต่ไม่มาก อาจตรวจพบเม็ดเลือดแดงเล็กน้อย (microscopic hematuria) และ granular cast ในรายที่รุนแรงมากอาจพบ pulmonary edema, BUN และ creatinine สูง, สเมียร์เลือดพบลักษณะ microangiopathic hemolytic anemia

การสืบค้น

หลักการทั่วไปคือ ประเมินว่ามีโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่นร่วมด้วยหรือไม่ โดยตรวจ CBC, ESR, UA, BUN, Cr, ANA และแอนติบอดีอื่นๆที่จำเพาะในโรคนี้ (**ตารางที่ 51.5**)

การประเมินโรค

ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการประเมินตามหัวข้อต่อไปนี้

1. เป็นชนิด diffuse หรือ limited
2. มีความผิดปกติที่อวัยวะใดบ้าง
3. การดำเนินโรคอยู่ในระยะใด
4. มีปัจจัยพยากรณ์โรคที่ไม่ดีหรือไม่ ได้แก่
   - Diffuse form (limited form ที่มี PHT)
   - มีการดำเนินโรคที่เร็ว
   - High skin score
   - มี tendon friction rub
   - มี periungual telangiectasia
   - Limited jaw opening
   - Vital organ involvement : lung, PHT, scleroderma renal crisis (SRC), cardiac arrhythmia
5. มีลักษณะบ่งชี้ว่าโรคกำเริบหรือไม่ (เช่น active alveolitis)

ตารางที่ 51.6 การเลือกใช้ยาตามกลไกการเกิดโรค

กลุ่ม	ยา
Inflammation	Methotrexate
	Cyclophosphamide
	Cyclosporine
	Mycophenolate
	Azathioprine
Vascular	Calcium channel blocker
	ACEI
	ARB
	Iloprost/epoprostenol/treprostinil/beroprost
	Aspirin
Fibrosis	D-penicillamine
	Colchicine

การรักษา

การรักษาในปัจจุบันเน้นการรักษาอิงตามอวัยวะเช่น ผิวหนัง, ปอด, หัวใจ, หลอดเลือด, ทางเดินอาหาร เป็นต้น โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่มีการอักเสบเด่นชัด, กลุ่มที่มีความผิดปกติด้านการหดตัวของหลอดเลือด และกลุ่มที่มีลักษณะพังผืด การใช้ยารักษาในแต่ละกลุ่มแสดงดัง **ตารางที่ 51.6**

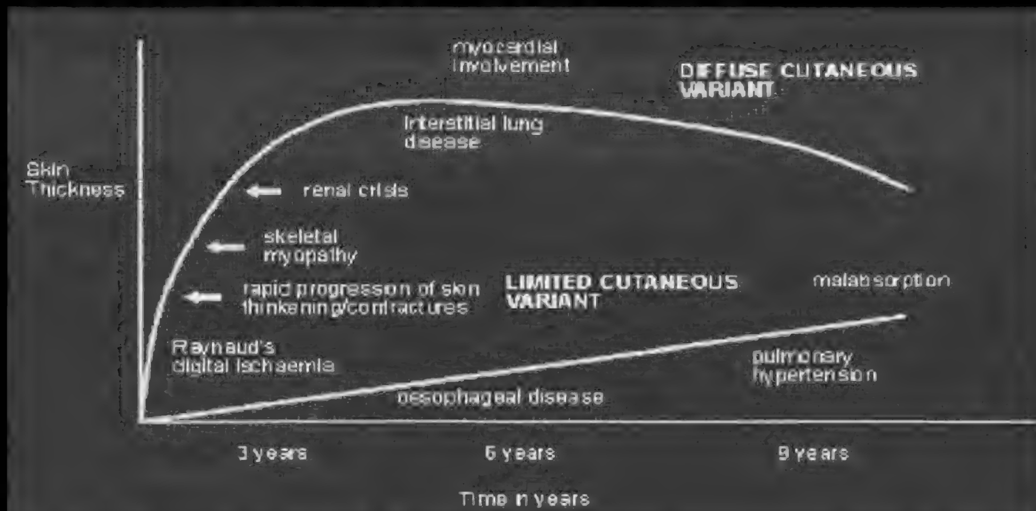
แนะนำให้เลือกยาที่ปลอดภัย และมีการออกฤทธิ์ที่สามารถยับยั้งหรือปรับเปลี่ยนตามกลไกการเกิดโรคมากที่สุด ผลการใช้ยาจะดีในผู้ป่วยในช่วง 2-5 ปีแรกมากกว่ากลุ่มที่มีอาการมานานกว่า 5 ปี ผู้ป่วย scleroderma ชนิด limited ที่มีอาการน้อย และชนิด diffuse ระยะเริ่มแรกที่มีความผิดปกติต่างๆ น้อย อาจไม่ต้องให้ DMARD เนื่องจาก scleroderma มีการดำเนินโรคแบบช้าๆ ไม่รุนแรง แต่ควรติดตามอาการอย่างใกล้ชิด หากมีการเปลี่ยนแปลงให้ปรับเปลี่ยนตามความเหมาะสม **ตารางที่ 51.7** สรุปแนวทางการรักษา scleroderma ตามอวัยวะและกลไกการเกิดโรค

การดำเนินโรค

ผู้ป่วยที่มีการอักเสบและพังผืดในปอด การทำงานของปอดมักแย่ลงเร็วในช่วง 4 ปีแรก หลังจากนั้นจะคงที่ โดยการลดลงของการทำงานของปอดนี้มักมีความสัมพันธ์กับการอักเสบในเนื้อปอด ผู้ป่วยร้อยละ 25 มี moderate restrictive lung disease อัตราตายในกลุ่มนี้คือ

ตารางที่ 51.7 แนวทางการรักษา scleroderma ตามอวัยวะและกลไกการเกิดโรค

อาการแสดงที่พบบ่อย	กลไกของความผิดปกติ	การประเมิน	การรักษา
Skin thickening	การอักเสบ	Skin score	ยาต้านการอักเสบ ได้แก่ MTX, cyclophosphamide หรือ cyclosporine ถ้าผู้ป่วยเป็น scleroderma ร่วมกับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่น การให้ยา MTX weekly dose แบบผู้ป่วยรูมาตอยด์ได้ผลดี ถ้าไม่มีโรคร่วม การให้ mycophenolate และ azathioprine หรือยากดภูมิอื่นๆ ได้ผลดี อาจให้ colchicine เสริมได้เนื่องจากอาจลดพังผืดได้ในบางราย
Raynaud phenomenon	Vasoconstriction, vasculopathy	ความรุนแรงของอาการ, digital ulcer, digital gangrene	ยาขยายหลอดเลือด เช่น calcium channel blocker, alpha-blocker, ACEI โดยอาจให้แอสไพรินร่วมด้วย หากรุนแรงอาจต้องใช้ Bosentan, Sidenafil, Iloprost, Epoprostenol
Pulmonary hypertension	Vasoconstriction, vasculopathy	Functional class, 6-minute walk test, ภาพรังสีทรวงอก, EKG, echocardiogram, cardiac catheterization	ยาขยายหลอดเลือด ตามแนวทางปฏิบัติรักษา PHT ของ AHA โดยเริ่มยาเมื่อ functional class II ขึ้นไป เริ่มเป็น Sidenafil ก่อน หากไม่ได้ผลให้เพิ่ม Bosentan หากยังไม่ได้ผลให้เพิ่ม Iloprost หรือ Epoprostenol ตามลำดับ แนะนำห้ามตั้งครรภ์ด้วย
Interstitial lung disease	การอักเสบหรือพังผืด	ภาพรังสีทรวงอก, Lung function test with DLCO, HRCT เพื่อแยก active alveolitis ซึ่งจะเห็น ground-glass appearance ออกจาก fibrosis	Active alveolitis ให้ prednisolone ไม่เกิน 20 มก./วัน ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ cyclophosphamide เป็นยาตัวแรก หรือ mycophenolate Fibrosis ไม่มียาจำเพาะ ให้รักษาตามอาการ
GERD	GI dysmotility	ส่องกล้อง, manometry	PPI, รับประทานอาหารครั้งละน้อยๆ, หลังรับประทานอาหารไม่ควรนอนทันที, งดบุหรี่ และนอนศีรษะสูง
Diarrhea	GI dysmotility	Stool exam, GI follow through, ส่องกล้อง หรือ hydrogen breath test	ยาปฏิชีวนะระยะสั้นๆ เช่น ciprofloxacin, metronidazole หรือ doxycycline 10-14 วัน
Constipation	GI dysmotility		แนะนำดื่มน้ำมากๆ และ fiber diet ร่วมกับยา prokinetic drug และ/หรือ ยาระบาย
Scleroderma renal crisis	Vasoconstriction, vasculopathy	สงสัยเมื่อมี new onset HT, creatinine เพิ่มขึ้นและมี MAHA โดยปัสสาวะปกติหรือใกล้เคียงปกติไม่มีลักษณะของ glomerulonephritis	ควรรับไว้ในร.พ. เริ่มการรักษาด้วย ACEI โดยปรับขนาดตาม creatinine หาก creatinine ยังสูงขึ้น และ/หรือ ไม่สามารถคุมความดันได้ ให้ใช้ยาควบคุมความดันชนิดอื่นและ dialysis



ภาพที่ 51.3 การดำเนินโรคของ scleroderma

ร้อยละ 40-45 เมื่อติดตามไป 10 ปี ผู้ป่วยที่มี PHT มักแย่ลงเร็วมักเสียชีวิตภายใน 5 ปี การดำเนินโรคของ scleroderma แสดงดัง**ภาพที่ 51.3**

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009;30:2493-537.
2. Nakanishi N. 2009 ESC/ERS pulmonary hypertension guidelines and connective tissue disease. Allergol Int 2011;60: 419-24.

52 Inflammatory Myopathy

อัจฉรา กุลวิสุทธิ์

ความสำคัญ

Inflammatory myopathy เป็นภาวะกล้ามเนื้ออักเสบจากภาวะออโตอิมมูน พบน้อยเพียง 1:100,000 โดยหญิงมากกว่าชาย (2:1) ส่วนใหญ่มีอายุ 50-70 ปี การรักษาโดยทั่วไปต้องใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ และ/หรือ ยากดภูมิคุ้มกันเป็นเวลานานกว่าจะได้ผลดี จึงมักเกิดภาวะทุพพลภาพได้บ่อย และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนจากยา การติดเชื้อ ทำให้เพิ่มอัตราตาย โรคกลุ่มนี้พบอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งร่วมด้วยได้บ่อยกว่าในประชากรทั่วไป ดังนั้นการประเมินโรค จึงมีความสำคัญเนื่องจากหากรักษาโรคที่เป็นเหตุได้จะทำให้ควบคุมอาการได้ดีขึ้น

อาการและอาการแสดง

กล้ามเนื้อ

มักพบกล้ามเนื้อส่วน proximal อ่อนแรงทั้งแขนและขา เกิดทั้ง 2 ข้างของร่างกายแบบสมมาตร โดยไม่ค่อยมีอาการปวด ส่วนใหญ่มีการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไปและเรื้อรัง > 3 เดือน ซึ่งพบได้ > ร้อยละ 55, ร้อยละ 33 มีอาการแสดงน้อยกว่า 2-3 เดือน ส่วนชนิดเฉียบพลันพบได้น้อยมาก กลุ่มที่มีอาการรุนแรงพบกล้ามเนื้อคออ่อนแรงร่วมด้วย อาการปวดกล้ามเนื้อพบเพียงร้อยละ 5 การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบค่าเอนไซม์กล้ามเนื้อสูงขึ้น (CPK, SGOT, LDH และ aldolase) ค่าเอนไซม์ที่สูงนี้ไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค

ผิวหนัง

แบ่งเป็นอาการแสดงที่จำเพาะกับ dermatomyositis และที่ไม่จำเพาะซึ่งพบได้ใน polymyositis และโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่นด้วย (**ตารางที่ 52.1**) กลุ่มที่มีอาการของกล้ามเนื้อโดยไม่มีผื่นจำเพาะเรียกว่า "polymyositis (PM)" ส่วนกลุ่มที่มีผื่นจำเพาะที่ผิวหนังด้วยเรียกว่า "dermatomyositis (DM)"

ทางเดินอาหาร

มีปัญหาการกลืนแล้วสำลักจาก oropharyngeal muscle อ่อนแรงและส่วนบน 1 ใน 3 ของหลอดอาหารเคลื่อนไหวผิดปกติ ผู้ป่วยที่กลืนสำลักมีความเสี่ยงต่อปอดอักเสบจากการสูดสำลัก

การหายใจ

ที่พบบ่อยได้แก่ interstitial lung disease (non-specific interstitial pneumonia, NSIP) ร้อยละ 60-70 โดยเฉพาะที่สัมพันธ์กับ anti-Jo1 และ กลุ่ม anti-synthetase syndrome, กล้ามเนื้อการหายใจอ่อนแรงทำให้มี ventilatory failure และที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุการตายได้แก่ ปอดอักเสบจากการสูดสำลัก

ระบบหัวใจและหลอดเลือด

ที่พบบ่อยคือ หลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) ซึ่งมักพบใน DM มากกว่า PM และที่พบโรคมะเร็งร่วมด้วย ส่วนความผิดปกติของหัวใจพบได้ไม่บ่อย ได้แก่ arrythmia และ conduction defect แต่อาจเป็นสาเหตุการตายได้ ส่วนกล้ามเนื้อหัวใจมักไม่เป็น หากพบมักเกิดใน anti-SRP syndrome ทำให้มีหัวใจวายเฉียบพลันได้

ข้อ

มีข้ออักเสบคล้ายคลึงกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์แต่มักไม่เรื้อรัง ไม่มีกระดูกกร่อนหรือข้อผิดรูป

การวินิจฉัย

เกณฑ์วินิจฉัยโรคโดย Bohan & Peter ค.ศ. 1975 (ตารางที่ 52.2)

การแบ่งกลุ่ม

แบ่งเป็น 5 กลุ่มใหญ่ๆได้แก่

1. Primary idiopathic dermatomyositis

ตารางที่ 52.1 ผื่นและอาการแสดงทางผิวหนังในโรคกล้ามเนื้ออักเสบ

กลุ่ม	อาการแสดง	รายละเอียด
Pathognomonic sign ของ DM	Gottron's papule (ร้อยละ 60-80)	Scaly, erythematous or violaceous papules and plaques ที่ bony prominence โดยเฉพาะที่ข้อ MCP, PIP และ DIP ของมือ
	Heliotrope (< ร้อยละ 50)	Purplish rash, อาจมีบวมหรือ scale, ที่รอบตาโดยเฉพาะหนังตาบน
Characteristic sign ของ DM (พบบ่อยใน DM แต่อาจพบได้บ้างในโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่นๆ รวมทั้ง PM)	Gottron sign	Macular erythema ที่เกิดที่เดียวกัน และที่ extensor area เช่น ศอก เข่า และข้อเท้า
	Photosensitivity & malar-like rash	Malar-like rash แต่โดน nasolabial area ด้วย (ซึ่งมักไม่เป็นใน SLE)
	V-sign	V-shaped erythematous rash ซึ่งเข้าได้กับ photosensitivity ที่คอและหน้าอก
	Shawl sign	Rash ที่คอ, หลังส่วนบน และบ่าสองข้าง
	Holster sign	Erythema ที่ด้านข้างของต้นขาและสะโพก
	Periungual telangiectasia	Erythematous, capillary dilatation และ dystrophic change ที่ nail fold และ periungual area
	Cuticular overgrowth	Hypertrophy of cuticle และมักร่วมกับมี hemorrhagic infarct เล็กๆ ภายใน
	Pruritic scalp lesion	Scaling erythema ของหนังศีรษะ
ลักษณะที่พบได้ทั้ง DM และ PM รวมทั้งโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่นๆ	Calcinosis	Calcium deposit ภายหลังการอักเสบของกล้ามเนื้อ อยู่ลึกในกล้ามเนื้อ (มักพบใน DM ในเด็ก)
	Mechanic's hands	Hyperkeratosis, cracking และหรือ fissuring ของ lateral-palmar digital skin pads
	Poikiloderma	ประกอบด้วย telangiectasia, atrophy และ dyspigmentation
	อื่นๆ เช่น facial seborrhea, panniculitis vasculitis, gangrene, vitiligo, palmo-plantar hyperkeratosis	

ตารางที่ 52.2 เกณฑ์การวินิจฉัย DM และ PM

CRITERION	DEFINITION
1. Symmetrical weakness	Weakness of limb-girdle muscles and anterior neck flexors, progressing over weeks to months, with or without dysphagia or respiratory muscle involvement
2. Muscle biopsy evidence	Evidence of necrosis of type I and n fibers, phagocytosis, regeneration with basophilia, large vesicular sarcolemmal nuclei and prominent nucleoli, atrophy in a perifascicular distribution, variation in fiber size, and an inflammatory exudate, often perivascular
3. Elevation of muscle enzymes	Elevation in serum of skeletal muscle enzymes, particularly creatine phosphokinase and often aldolase, serum glutamate oxaloacetate, and pyruvate transaminases, and lactate dehydrogenase
4. Electromyographic evidence	Electromyographic triad of short, small, polyphasic motor units, fibrillations, positive sharp waves, and insertional irritability, and bizarre, high-frequency repetitive discharges
5. Dermatologic features	A lilac discoloration of the eyelids (heliotrope) with periorbital edema, a scaly, erythematous dermatitis over the dorsum of the hands (especially the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints, Gottron's sign), and involvement of the knees, elbows, and medial malleoli, as well as the face, neck, and upper torso

PM: Definite, all 1-4; Probable, any 3 of 1-4; Possible, any 2 of 1-4
DM: Definite, 5 plus any 3 of 1-4; Probable, 5 plus any 2 of 1-4; Possible, 5 plus any 1 of 1-4

2. Primary idiopathic polymyositis
3. PM/DM associated with neoplasia
4. Childhood DM/PM
5. Myositis associated with other CNT diseases

นอกจากนี้ยังมีกลุ่มอื่นๆ ซึ่งพบน้อยมากได้แก่ inclusion body myositis และ amyopathic dermatomyositis

Inclusion Body Myositis (IBM)

มักพบในผู้ป่วยชายสูงอายุ มี distal muscle involvement และ nerve involvement ค่าเอนไซม์กล้ามเนื้อปกติหรือขึ้นเพียงเล็กน้อย ซึ่งการรักษามาตรฐานไม่ได้ผลหรือได้ผลน้อย การตรวจชิ้นเนื้อกล้ามเนื้อโดยกล้องจุลทรรศน์พบ CD8 lymphocyte deposition and vacuole with amyloid deposit เมื่อดูกล้องจุลทรรศน์อิเลคตรอนพบ red-rag fiber (tubulofilamentous inclusion body) เป็นลักษณะจำเพาะ

Amyopathic Dermatomyositis (ADM)

มีผื่นจำเพาะของ DM ≥ 6 เดือน แต่ไม่มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงและไม่มีค่าเอนไซม์กล้ามเนื้อสูง พบน้อยกว่าร้อยละ 1 มีอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเช่นเดียวกับ classic DM

เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง DM, PM และ IBM ได้ดัง**ตารางที่ 52.3**

การวินิจฉัยแยกโรค

อาศัยประวัติยา, โรคร่วม, อายุ, เพศ, ประวัติการดำเนินโรค (เฉียบพลันหรือเรื้อรัง), อาการปวด, การตรวจร่างกายที่มี proximal หรือ distal involvement เด่น,

ตารางที่ 52.3 เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง DM, PM และ IBM

Diagnostic Features	Dermatomyositis	Polymyositis	Inclusion Body Myositis
Clinical features			
Age	Children and adults	Adults*	Adults >50 yr
Disease onset	Subacute	Subacute	Chronic
Muscle weakness	Proximal	Proximal	Selective pattern†
Symmetry	Symmetric	Symmetric	Asymmetric
Systemic features	Yes‡	Yes‡	Yes§
Skin changes	Yes¶	No	No
Calcinosis	Yes¶	Rarely	No
Associated connective tissue disease	Yes**	Yes**	Yes††
Associated malignancy‡‡	Yes	Yes	Yes
Laboratory features			
Serum enzymes§§	Normal to high	Normal to high	Normal to high
Abnormal EMG¶¶	Yes	Yes	Yes
Abnormal muscle biopsy	Perifascicular atrophy, capillary depletion, patchy MHC class I expression and microinfarcts	CD8 T cell invasion of non-necrotic fibers and MHC class I expression on fibers	CD8 T cell invasion, MHC expression, vacuolated fibers, and tubulofilamentous inclusions in fibers

ตารางที่ 52.4 การวินิจฉัยแยกโรคของ inflammatory myopathy

ยาหรือสารพิษ	แอลกอฮอล์, สเตียรอยด์, statin, fibrate, zidovudine, D-penicillamine, taxol, colchicine
โรคติดเชื้อ	เอชไอวี, ไวรัส, Coxackie, Streptococcus, Staphylococcus, Clostridium, Trichinosis
ความผิดปกติตั้งแต่กำเนิด	Limb-girdle muscular dystrophy, Duchenne's, Becker's muscular dystrophy Glycogen-storage disease, lipid-storage disease, mitochondrial myopathy
เอนโดคราย์และเมตาบอลิก	Thyrotoxic myopathy, hypothyroidism, Cushing syndrome, hyperparathyroidism, diabetic amyotrophy
Neuropathy, motor neuron disease	Myasthenia gravis, Eaton-Lambert, motor neuron disease
อื่นๆ	Fibromyalgia, polymyalgia rheumatica

มีความผิดปกติของระบบประสาทหรือไม่ และอาการทาง systemic เพื่อแยกโรคหรือกลุ่มอาการดัง**ตารางที่ 52.4** ออกไปก่อน

DM/PM กับโรคมะเร็ง

DM พบความเสี่ยงของมะเร็งมากกว่าประชากรทั่วไป 3-6 เท่า หรือพบได้ร้อยละ 15 ของผู้ป่วยทั้งหมด ส่วน PM พบความเสี่ยงสูงขึ้น 1.2-2.4 เท่าหรือร้อยละ 10 ของผู้ป่วย ความเสี่ยงสูงที่สุดอยู่ในช่วงที่เป็นโรคและยังคงสูงต่อเนื่อง 1.6 เท่าหลังวินิจฉัยโรค 5 ปีโดยเฉพาะใน 3 ปีแรก มะเร็งที่มีรายงานว่าสัมพันธ์กับโรค ได้แก่ มะเร็งปอด, เต้านม, ทางเดินอาหาร (ตับอ่อน กระเพาะอาหาร ลำไส้), รังไข่ และ Hodgkin lymphoma ในเอเชียมีรายงานมะเร็ง nasopharynx ด้วย

การประเมินโรคและความรุนแรงของโรค

1. ซักประวัติและตรวจร่างกาย ซักประวัติโดยละเอียดเพื่อแยกโรค โดยเฉพาะการดำเนินโรค, ยาที่ใช้โดยเฉพาะคอร์ติโคสเตียรอยด์, statin, fibrate, แอลกอฮอล์, ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเอชไอวี, ประวัติครอบครัว, โรคต่อมไร้ท่อ, อาการผิดปกติทางระบบประสาท และโรคออโตอิมมูนอื่นๆ ควรถามประวัติน้ำหนักลดและความผิดปกติตามระบบที่อาจบ่งชี้โรคมะเร็งต่างๆ ดังที่กล่าวไปแล้ว

ประเมินความรุนแรงของโรค ดูจาก degree of muscle weakness/atrophy, presence of neck muscle weakness, internal organ involvement โดยเฉพาะ oropharyngeal muscle, การกลืน, การสำลัก, หอบเหนื่อย, crepitation, arrhythmia, arthritis, vasculitis และ gangrene รวมทั้งประเมิน function และความสามารถในการใช้งานกล้ามเนื้อในชีวิตประจำวัน

2. การสืบค้นทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ เอนไซม์กล้ามเนื้อ (CPK, SGOT, LDH, aldolase), EMG และ muscle biopsy โดยเลือกตำแหน่งที่มีอาการและไม่มีกล้ามเนื้อลีบ หลีกเลี่ยงตำแหน่งที่เพิ่งได้รับการทำ EMG ไปเนื่องจากแปลผลได้ยากจากมีการบาดเจ็บ ควรตรวจ frozen section เพื่อให้ได้ข้อมูลการวินิจฉัยมากสุด

ส่วนการทำ MRI โดยเฉพาะ short tau inversion recovery (STIR) image อาจมีบทบาทช่วยบอกตำแหน่งที่กำลังมีการอักเสบเพื่อเลือกในการทำ muscle biopsy ได้

การตรวจซีโรโลยีพบ ANA เป็นบวกร้อยละ 60 การตรวจ myositis Ab มี 2 กลุ่มที่สำคัญได้แก่ myositis-specific antibody (MSA) และ myositis-associated antibody (MAA) ดัง**ตารางที่ 52.5**

3. การประเมินหาโรคมะเร็งที่อาจพบร่วมด้วย แนะนำให้ซักประวัติและตรวจร่างกายโดยละเอียดเป็นหลัก

ตารางที่ 52.5 Myositis antibody

Myositis-specific Antibody (MSA)	แอนติเจน	ความชุก (ร้อยละ)	อาการทางคลินิก
1. Anti-aminoacyl tRNA synthetase (anti-synthetase)	tRNA synthetase		Anti-synthetase syndrome: ILD, arthritis, Raynaud, fever, mechanic's hands
Anti-Jo1	Histidyl	20	ILD
อื่นๆ: Anti-PL7, Anti-PL12, Anti-Ej, Anti-OJ, Anti-KS	Threonyl, Alanyl, Glycyl, Isoleucyl, Asparagyl	1-3	-
2. Anti-SRP	Signal recognition particle	5	PM: possible severe disease, necrotizing myopathy and cardiac involvement, resistant to treatment
3. Anti-Mi2	Mi2	10	DM: good responsive to treatment
Myositis-associated Antibody (MAA)			
Anti-PM-Scl	PM-Scl		Overlap PM-Scleroderma
Anti-RNP	U1-RNP, snRNP		MCTD, Overlap-PM-SLE
Anti-Ro/La	Ro/La		Overlap PM-Sjogren's
Anti-Ku	Ku		Overlap PM-Scleroderma

สืบค้นมะเร็งตามระบบที่สงสัยจากประวัติและตรวจร่างกาย และมะเร็งที่มีอุบัติการณ์ในประชากรวัยนั้นๆ หรือมะเร็งที่มีอุบัติการณ์สูงในแต่ละประเทศ ที่แนะนำได้แก่ การถ่ายภาพรังสีปอด, การตรวจ PSA/prostate exam ในเพศชาย, การตรวจเต้านม, mammogram, PV, CA-125 ในเพศหญิง สำหรับในประเทศไทยอาจส่งตรวจหามะเร็ง nasopharynx ด้วย

การรักษา

การรักษาจำเพาะ คือ การใช้ prednisolone 1 มก./กก./วัน ถ้ามีอาการสำลักควรให้ยาทางหลอดเลือดดำ โดยใช้ dexamethasone 10-20 มก. แบ่งให้ 3-4 เวลา จนกว่าอาการดีขึ้น ระหว่างให้ยาเข้าหลอดเลือดดำควรให้ผู้ป่วยได้อาหารทางสายยางจนกว่าจะกลืนได้และไม่สำลักจึงเปลี่ยนเป็นยารับประทาน โดยแบ่งให้ในระยะแรกที่กล้ามเนื้อยังอักเสบมาก เมื่ออาการดีขึ้นจึงเปลี่ยนเป็นวันละครั้ง แล้วค่อยๆ ลดขนาดลงตามลำดับ โดยทั่วไปการตอบสนองมักใช้เวลา 4-6 สัปดาห์ จะถือว่าดื้อต่อคอร์ติโคสเตียรอยด์เมื่อได้รับยาขนาดสูงเป็นเวลา 8 สัปดาห์แล้วยังไม่ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ

ยากดภูมิคุ้มกันมีข้อบ่งชี้ผู้ป่วยดื้อคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือเกิดผลข้างเคียงจากยาก่อนถึงระยะเวลาดังกล่าว ยาที่มีหลักฐานว่าใช้ได้ผลดี ได้แก่ methotrexate 15-20 มก./สัปดาห์, azathioprine 50-100 มก./วัน ยาอื่นได้แก่ cyclosporine A และ cyclophosphamide เป็นต้น สำหรับ IVIg ได้ผลดีมากใน DM

ยาต้านมาลาเรีย (chloroquine / hydroxychloroquine) มีรายงานได้ผลดีสำหรับผื่นใน DM/PM และอาจใช้เป็น steroid-sparing agent ได้ โดยใช้ในขนาดมาตรฐาน

ติดตามผลการรักษาโดยประเมินอาการและอาการแสดง, การอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ, ระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อ และ function ร่วมกับการดูแลรักษาและป้องกันผลข้างเคียงจากยารักษาโดยเฉพาะคอร์ติโคสเตียรอยด์

พยากรณ์โรค

ปัจจัยพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ เพศชาย, อายุมาก, พบร่วมกับมะเร็ง, มีภาวะแทรกซ้อนทางปอด เช่น ปอดอักเสบจากการสูดสำลัก, การหายใจล้มเหลว, polymyositis-anti-synthetase syndrome / anti-SRP syndrome, วินิจฉัยช้า, เริ่มรักษาช้า รวมทั้งกลุ่มที่ได้รับยาแล้วไม่ได้ผล

53 Vasculitis

อัจฉรา กุลวิสุทธิ์

การจำแนก

ภาวะหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) แบ่งได้หลายแบบ ได้แก่

1. **แบ่งตามสาเหตุ:** ชนิดปฐมภูมิ (primary) ซึ่งไม่พบสาเหตุแน่ชัด และชนิดทุติยภูมิ (secondary) ซึ่งพบสาเหตุชัดเจน

2. **แบ่งตามขนาดของหลอดเลือด:** หลอดเลือดขนาดเล็ก, ขนาดกลาง และขนาดใหญ่

3. **แบ่งตามผลซีโรโลยีจำเพาะ:** antinuclear antibody (ANA) - associated และ anti-neutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA) - associated

4. **แบ่งตามผลพยาธิสภาพ:** granulomatous vasculitis, immune-deposition และ pauci-immune deposition

การแบ่งกลุ่มหลอดเลือดอักเสบตามสาเหตุ

แสดงใน **ตารางที่ 53.1** ส่วนโรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุของ secondary vasculitis ที่พบบ่อยแสดงใน **ตารางที่ 53.2**

การแบ่งกลุ่มหลอดเลือดอักเสบตามขนาดหลอดเลือด (ตารางที่ 53.3 และ ภาพที่ 53.1)

- หลอดเลือดขนาดใหญ่ หมายถึง เอออร์ตา หรือหลอดเลือดที่เป็นแขนงแรกๆ ของเอออร์ตา
- หลอดเลือดขนาดกลาง หมายถึง หลอดเลือดที่ไป

ตารางที่ 53.1 การแบ่งกลุ่มหลอดเลือดอักเสบตามสาเหตุ

ชนิด	โรค	ขนาดหลอดเลือด	ข้อสังเกต
Primary	Giant cell arteritis		
	Temporal arteritis	Large vessel	
	Takayasu's arteritis	Large vessel	
	Polyarteritis nodosa (classic PAN)	Medium vessel	
	Kawasaki disease	Medium vessel	
	Churg-Strauss syndrome (CSS)	Small vessel	ANCA
	Wegener granulomatosis (WG)	Small vessel	ANCA
	Microscopic PAN (MPA)	Small vessel	ANCA
	Henoch-Schoenlein purpura	Small vessel	Immune-complex
	Cryoglobulinemic vasculitis	Small vessel	Immune-complex
	Miscellaneous		
	Behcet's disease	All-sized vessel	
	Relapsing polychondritis	All-sized vessel	
	Cogan's syndrome	All-sized vessel	
Secondary	Vasculitis-associated with infection (15-20%)		
	Vasculitis-associated with CNT disease (15-20%)		
	Drug-induced vasculitis (10-15%)		
	Vasculitis-associated with malignancy (5%)		

ตารางที่ 53.2 โรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุของ secondary vasculitis ที่พบบ่อย

โรคติดเชื้อ	ไวรัส: *ไวรัสตับอักเสบ, เอชไอวี* แบคทีเรีย: *Streptococci* มัยโคแบคทีเรีย: *วัณโรค, atypical mycobacterium* อื่นๆ: *ซิฟิลิส*
โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	SLE, Sjogren's, dermatomyositis, polymyositis, MCTD, RA
ยา	Penicillin, sulfonamide, ยาคุมกำเนิด, allopurinol, phenytoin, PTU, hydralazine
มะเร็ง	Lymphoproliferative disorder, myeloproliferative disorder, solid tumor

ตารางที่ 53.3 การแบ่งกลุ่มหลอดเลือดอักเสบตามขนาดหลอดเลือด

ขนาดหลอดเลือด	โรค/ภาวะ
Small-sized vessels	Urticarial vasculitis Cryoglobulinemic vasculitis Henoch-Schoenlein purpura Drug-induced vasculitis Vasculitis associated with malignancy
Small-to-medium-sized vessels	ANCA-associated vasculitis Wegener's granulomatosis Churg-Strauss syndrome Microscopic PAN Drug-induced ANCA-vasculitis: PTU ANA-associated vasculitis Vasculitis associated with CNT disease
Medium-sized vessels	Polyarteritis nodosa (classic PAN) Hepatitis-B associated PAN RA vasculitis (PAN-like vasculitis) Kawasaki disease
Large-sized vessels	Takayasu's arteritis Temporal arteritis
All-sized vessels	Behcet's disease Relapsing polychondritis Cogan's syndrome

เลี้ยงแขนขาและอวัยวะภายใน

- หลอดเลือดขนาดเล็ก หมายถึง หลอดเลือดที่เลี้ยงปลายมือปลายเท้า, ผิวหนัง และหลอดเลือดฝอยที่ glomeruli และ เนื้อปอด เป็นต้น

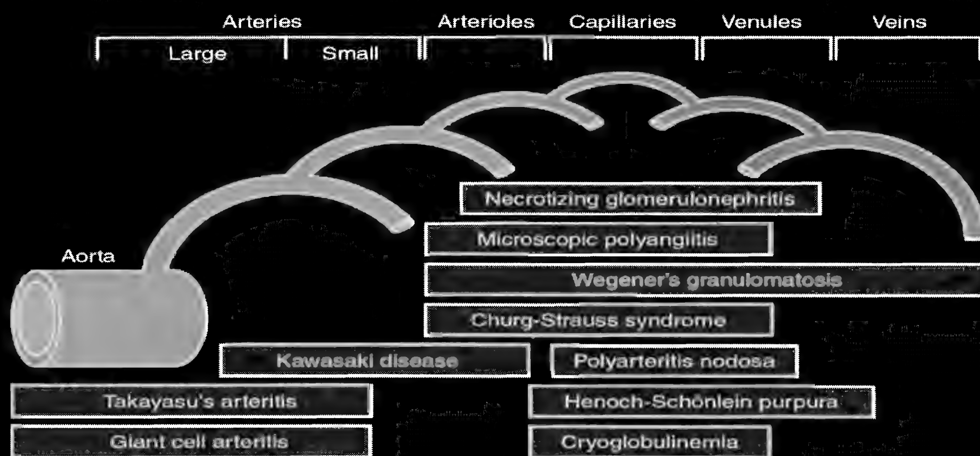
การแบ่งกลุ่มหลอดเลือดอักเสบตามซีโรโลยี

มีประโยชน์ในกลุ่มหลอดเลือดขนาดเล็กถึงกลาง ได้แก่

1. **กลุ่มที่มี ANCA เป็นบวก** เรียกว่า ANCA-associated vasculitis ได้แก่ Wegener granulomatosis (WG), Churg-Strauss syndrome (CSS), microscopic PAN และ drug-induced ANCA-vasculitis โดยเฉพาะยา PTU

2. **กลุ่มที่มี ANA เป็นบวก** ได้แก่ กลุ่มโรคเนื้อเยื่อ

	Arteriole/venule	Small artery	Medium artery	Large artery
Takayasu's arteritis Giant cell arteritis				
Polyarteritis nodosa Kawasaki disease				
Wegener granulomatosis Microscopic polyangiitis Churg-Strauss syndrome				
Cryoglobulinemia Leukocytoclastic vasculitis Henoch-Schonlein purpura				



ภาพที่ 53.1 การแบ่งกลุ่มหลอดเลือดอักเสบตามขนาดหลอดเลือด

เกี่ยวพัน เช่น SLE, Sjogren's syndrome, dermatomyositis, polymyositis, MCTD

3. **กลุ่มที่มี ANCA/ANA เป็นลบ** ได้แก่ Henoch-Schoenlein purpura (HSP), hypersensitivity vasculitis และ drug-induced cutaneous vasculitis

การแบ่งกลุ่มหลอดเลือดอักเสบตามผลพยาธิวิทยา

1. **กลุ่มที่มี granulomatous inflammation** โดยพบ multinucleated giant cell ที่ผนังหลอดเลือด ได้แก่ WG, CSS, giant cell arteritis (temporal arteritis และ Takayasu's arteritis), primary angiitis of the CNS และ Cogan's syndrome

2. **กลุ่มที่มี immune complex deposition** ย้อมติดอิมมูนคอมเพล็กซ์ที่ผนังหลอดเลือด ได้แก่ vasculitis associated with CNT disease, hypersensitivity vasculitis, HSP, hypocomplementemic vasculitis และ cryoglobulinemic vasculitis

อาการและอาการแสดง

1. **กลุ่มอาการที่ทำให้สงสัยว่าอาจเกิดจาก vasculitis** ได้แก่

- ไข้ไม่ทราบสาเหตุ
- Ischemic symptom ในคนอายุน้อย
- มีผื่นน่าสงสัย เช่น palpable purpura, nodule, ulcer
- Mononeuritis multiplex
- Multi-systemic involvement ที่อธิบายไม่ได้
- Glomerulonephritis ที่อธิบายไม่ได้
- Inflammatory myositis / arthritis ที่อธิบายไม่

ตารางที่ 53.4 ลักษณะอาการและการตรวจพบกับขนาดของหลอดเลือด

Large	Medium	Small
Limb claudication	Cutaneous nodules	Purpura
Asymmetric BP	Ulcers	Vesiculobullous lesions
Absence of pulses	Livedo reticularis	Urticaria
Bruits	Digital gangrene	Glomerulonephritis
Aortic dilatation	Mononeuritis multiplex	Alveolar hemorrhage
Renovascular HT	Microaneurysms	Splinter hemorrhage
	Renovascular HT	Uveitis/episcleritis/scleritis

ได้

2. กลุ่มอาการที่เกิดจาก vasculitis ที่พบบ่อย โดยทั่วไปมีอาการ 4 กลุ่ม ได้แก่

- Constitutional symptom เช่น อ่อนเพลีย ไข้ เหงื่อออก เบื่ออาหาร และ น้ำหนักลด
- กลุ่มอาการ/การสืบค้นที่บ่งชี้ถึงการอักเสบ ได้แก่ ไข้, ผื่นผิวหนัง, ข้ออักเสบ, เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ, anemia of chronic disease หรือ ESR สูง
- อาการปวด โดยเกิดขึ้นกับตำแหน่งที่มี vasculitis เช่น arthritis, myalgia, digital infarct, neuralgia, abdominal pain และ testicular pain
- อาการเกิดขึ้นหลายระบบ (multisystem) มักพบที่ผิวหนัง, ไต, ปอด, ระบบประสาท, ข้อ และทางเดินอาหาร เป็นต้น

โดยลักษณะอาการและการตรวจพบมักบอกถึงขนาดของหลอดเลือดที่เป็น (**ตารางที่ 53.4**) หากพบความผิดปกติที่ผิวหนัง หรือ ระบบประสาท มักง่ายต่อการสืบค้นมากกว่าที่ระบบอื่น เพราะลักษณะผื่นช่วยบ่งชี้ขนาดและชนิดของหลอดเลือดที่ผิดปกติได้ การพบ mononeuritis multiplex โดยไม่พบโรคเบาหวานหรือการกดทับเส้นประสาท มักบ่งชี้ภาวะ vasculitis อย่างมาก ได้แก่ PAN, WG, CSS และ microscopic PAN

หลักการประเมินภาวะ Vasculitis

1. แยกโรคหรือภาวะที่มีอาการแสดงคล้ายคลึงกับ vasculitis (vasculitis mimics) ออกไป (**ตารางที่ 53.5**)
2. แยกสาเหตุที่ทำให้เกิด secondary vasculitis ออกไปเนื่องจากพบบ่อยกว่า primary อย่างมาก
3. พยายามแยกกลุ่มอาการและอาการแสดงตามขนาดของหลอดเลือด

ตารางที่ 53.5 Vasculitis mimics

กลุ่มโรค	โรค
Vasospasm	Ergotamine derivative
	Amphetamines
	Cocaine
	Raynaud phenomenon
Thrombosis	Antiphospholipid syndrome
	Atherosclerosis
	TTP
Emboli	Bacterial endocarditis
	Cardiac myxoma, cholesterol emboli
Infiltration	Lymphoma
	Other solid tumors
Others	Sweet's syndrome
	Coarctation of aorta
	Fibromuscular dysplasia
	Scurvy

4. ประเมินความรุนแรงและความผิดปกติตามระบบ (แยกเป็นกลุ่มที่มีความผิดปกติเฉพาะระบบและกลุ่มที่เกิดความผิดปกติหลายระบบ) โดยอาศัยการสืบค้นที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย
5. สั่งการรักษาโรค

การสืบค้น

ที่จำเป็นต้องทำ (จากข้อมูลเชิงประจักษ์) ได้แก่ CBC, ESR, UA, liver function test, creatinine, ภาพรังสีทรวงอก ส่วนการสืบค้นเพิ่มเติมอื่นขึ้นกับสงสัยโรคหรือภาวะใด ได้แก่ การตรวจ ANCA, ANA ในราย small-to-medium vasculitis, การตรวจ ASO titer ในราย

ตารางที่ 53.6 การสืบค้นที่ควรทำในผู้ป่วย vasculitis

การสืบค้นมาตรฐาน	เหตุผล/จุดมุ่งหมาย
Routine test (CBC, LFT, Cr, UA)	ประเมินตามระบบ
Blood culture	แยกการติดเชื้อ
ESR/ CRP	ค่าสูงชี้แนะว่ามีการอักเสบ
Rheumatoid factor	พบไตเตอร์สูงใน RA, Sjögren's syndrome และ cryoglobulinemia
ANA	คัดกรองหา SLE และ Sjögren's syndrome
ANCA	c-ANCA (anti-PR3) จำเพาะกับ WG p-ANCA พบใน vasculitis อื่นๆ โดยเฉพาะ MPA
Complement (C3, C4, CH50)	ระดับต่ำช่วยชี้แนะภาวะ immune complex deposition พบบ่อยใน SLE และ cryoglobulinemia
Cryoglobulin	ต้องพบในภาวะ mixed essential cryoglobulinemia
Creatine kinase	ถ้าสูงช่วยชี้แนะภาวะ myositis
RPR/VDRL	แยกโรคซิฟิลิส
Protein electrophoresis	ประเมินภาวะ plasma cell dyscrasias
HBsAg, anti HCV	แยกโรคไวรัสตับอักเสบบีและซี
Anti HIV	แยกโรคเอชไอวี

สงสัยว่าการติดเชื้อ *Streptococcus* เป็นสาเหตุ, การตรวจ HBsAg, anti HCV, anti HIV ในรายที่สงสัยว่ามีความเสี่ยง (**ตารางที่ 53.6**)

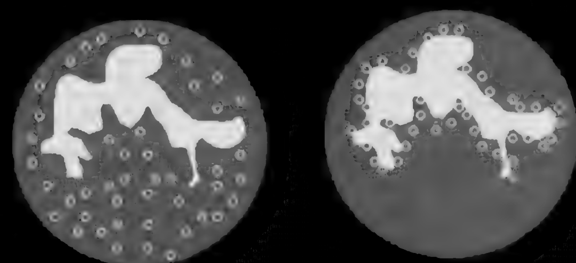
Antineutrophilic Cytoplasmic Antibody (ANCA)

เป็นการตรวจหาแอนติบอดีต่อส่วนประกอบในไซโตพลาสซึมของนิวโตรฟิล มีประโยชน์ในการหาโรคที่สัมพันธ์กับหลอดเลือดอักเสบขนาดกลางและเล็กจึงมีข้อบ่งชี้ในรายที่มี

- Glomerulonephritis
- Pulmonary hemorrhage โดยเฉพาะ pulmonary-renal syndrome
- Cutaneous vasculitis ที่มีอาการทาง systemic
- Mononeuritis multiplex หรือ peripheral neuropathy อื่นๆ
- เป็นไซนัสหรือหูชั้นกลางอักเสบเรื้อรัง
- Subglottic tracheal stenosis
- Retroorbital mass

การตรวจ ใช้วิธี indirect immunofluorescence จะรายงานผลว่า ANCA เป็นบวกหรือไม่และอยู่ที่ตำแหน่งใดในไซโตพลาสซึม (**ภาพที่ 53.2**) ได้แก่

- c-ANCA มีการติดสีอยู่ในไซโตพลาสซึมทั่วๆ ไป



ภาพที่ 53.2 การติดสีของ c-ANCA และ p-ANCA

- p-ANCA มีการติดสีอยู่เฉพาะรอบนิวเคลียส

เมื่อพบผลบวก จำเป็นต้องตรวจด้วยวิธี ELISA ต่อเพื่อบอกเป็นแอนติบอดีต่อส่วนย่อยใด ซึ่งช่วยวินิจฉัยโรคบางชนิดได้ เช่น anti-proteinase 3 (anti-PR3) และ anti-myeloperoxidase (anti-MPO) (**ตารางที่ 53.7**) การพบ anti-PR3 มักจำเพาะต่อ WG โดยเฉพาะที่มีไตผิดปกติ ส่วน anti-MPO มีความจำเพาะต่ำพบได้ใน microscopic PAN, CSS, classic PAN และโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันหลายชนิด ในรายที่ไม่พบผลบวกต่อแอนติเจนย่อยเหล่านี้ อาจเกิดจากมีแอนติบอดีต่อแอนติเจนอื่นซึ่งตรวจไม่ได้หรือไม่ได้ตรวจ

การสืบค้นอื่น ๆ

ขึ้นกับโรคเฉพาะ, ตำแหน่ง และขนาดของหลอดเลือด (ตารางที่ 53.8)

แนวทางการประเมินผู้ป่วย Vasculitis

แสดงดัง**ภาพที่ 53.3** สำหรับ primary vasculitis มักมีอาการ อาการแสดง และลักษณะจำเพาะที่ทำให้สามารถแยกกลุ่มโรคได้ดัง **ตารางที่ 53.9**

สรุปแนวทางการ approach กลุ่มโรค vasculitis ทั้งหมดดัง **ภาพที่ 53.4**

การรักษา

1. **Secondary vasculitis** ให้กำจัดหรือรักษาสาเหตุ อาการมักดีขึ้น เนื่องจากโดยทั่วไปมักมีอาการแสดง

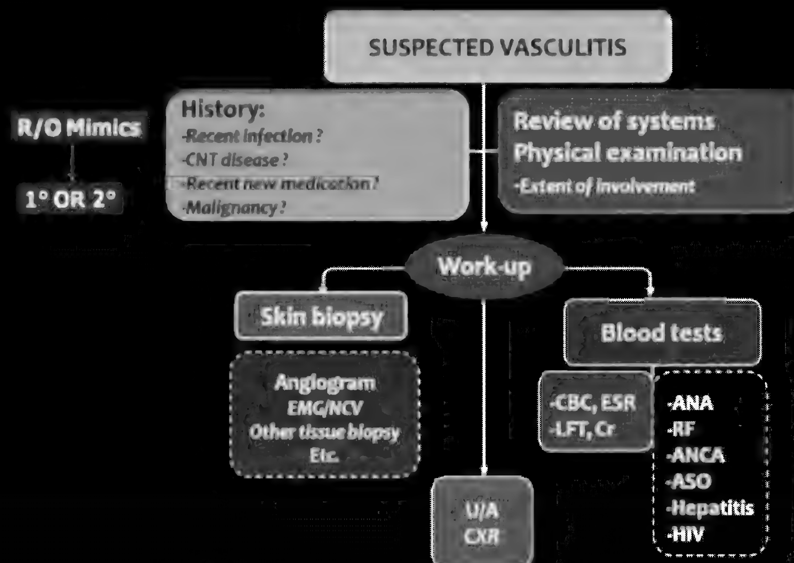
ตารางที่ 53.7 ชนิดของแอนติเจนส่วนย่อยของ ANCA และโรคที่พบ

ชนิดของ ANCA	แอนติเจน	โรค
C-ANCA	PR3	Wegener granulomatosis Microscopic polyarteritis Churg-Strauss syndrome
P-ANCA	MPO	Microscopic PAN Crescentic glomerulonephritis Churg-Strauss syndrome Classic PAN Wegener's granulomatosis SLE Rheumatoid arthritis Chronic IBD

ANCA	Microscopic PAN	Wegener granulomatosis	Churg-Strauss syndrome
PR3-ANCA	40%	75%	10%
MPO-ANCA	50%	20%	60%
Negative	10%	5%	30%

ตารางที่ 53.8 การสืบค้นอื่นๆ

ตำแหน่ง / โรคเฉพาะ	การสืบค้นเพิ่มเติม
อวัยวะ	
ผิวหนัง	ตรวจชิ้นเนื้อ
หูคอจมูก	ตรวจชิ้นเนื้อ, CT/MRI
ตา	Orbital CT/MRI
หัวใจ	CT, bronchoscopy, ตรวจชิ้นเนื้อ
ทางเดินอาหาร	US, CT/MRI, ส่องกล้องและตรวจชิ้นเนื้อ
ไต	ตรวจโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชม., ตรวจชิ้นเนื้อไต
ระบบประสาท	CT/MRI, ตรวจน้ำไขสันหลัง, angiogram/MRA, EMG/NCV
โรคเฉพาะ	
PAN	US, CT, mesenteric & renal angiogram
Giant cell arteritis	Temporal artery biopsy, aortogram/MRA/CTA/FDG-PET scan
CSS	IgE level

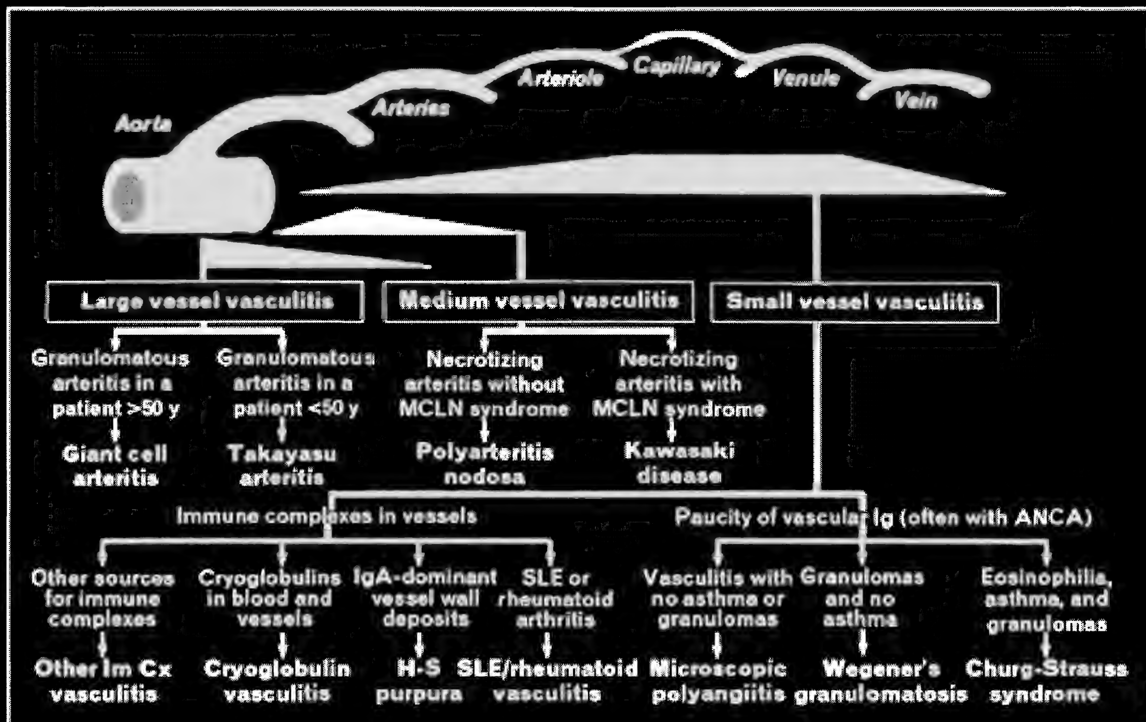


ภาพที่ 53.3 แนวทางการประเมินผู้ป่วย Vasculitis

ตารางที่ 53.9 อาการ อาการแสดง และลักษณะจำเพาะที่ช่วยแยกโรค primary vasculitis

	PAN	CSS	WG	TA	Takayasu's
Vessel	Med-small muscular a	Med-small a & v	Med-small a & v	Temporal a	Aorta & its branches
Type	Necrotizing	Necrotizing granuloma eosinophil	Necrotizing granuloma	Granuloma	Granuloma
Organ	Kidney (MPA)	Pulmonary	Respiratory	Carotid a	Subclavian Radial a
Spare	Pulmonary			Intracranial a	
Specific features	Focal, segmental Aneurysm bifurcation ± HBs Ag	Extravascular involvement Asthma Eosinophilia	cANCA (PR3)	Extracranial Focal segmental PMR 50%	Aneurysm 20%
Sex/Age	M/40s	M/40s	M/40s	F/70s	F/20s
Rx	Steroids	Steroids	Steroids+CTX	Steroids	Steroids

เฉพาะที่ผิวหนัง ไม่ค่อยพบความผิดปกติของอวัยวะภายใน การรักษาตามอาการจึงมักได้ประโยชน์โดยการให้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ *(หลักฐานระดับ 3)* ในขนาดต้านการอักเสบ เช่น naproxen 500-750 มก./วัน, diclofenac 75-150 มก./วัน เป็นต้น อาจให้ colchicine 0.6 มก. วันละ 2-3 ครั้งร่วมด้วยระยะสั้นๆ 1-2 สัปดาห์ *(หลักฐานระดับ 2)* เนื่องจากมีรายงานว่าได้ผลในการอักเสบเฉียบพลันที่มีการแทรกซึมของนิวโตรฟิลซึ่งพบใน cutaneous vasculitis ได้บ่อย หรืออาจใช้ dapsone 100-150 มก./วัน *(หลักฐานระดับ 3)* รายที่มีอาการรุนแรงหรือให้ยาข้างต้นไม่ได้ผล อาจให้ยา prednisolone *(หลักฐานระดับ 2)* 0.5-1 มก./กก./วัน จนอาการดีขึ้น ซึ่งโดยทั่วไปมักดีใน 1-2 สัปดาห์ ในรายที่เข้าอวัยวะสำคัญ เช่น PTU-induced ANCA vasculitis



ภาพที่ 53.4 แนวทางการ approach กลุ่มโรค vasculitis

อาจต้องรักษาเช่นเดียวกับ primary ANCA vasculitis ด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงร่วมกับ pulse cyclophosphamide

2. **Primary vasculitis** มักใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง 1 มก./กก./วัน เป็นหลัก การใช้ยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ มีข้อบ่งชี้เมื่อได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง 6-8 สัปดาห์แล้วยังไม่ได้ผล หรือมีผลข้างเคียง ยกเว้น WG ที่มีอาการรุนแรงควรให้ cyclophosphamide 50-100 มก./วัน ควบคู่กับคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงตั้งแต่เริ่มแรก

54 Rheumatoid Arthritis

วันรัชดา คัชมาตย์

ระบาดวิทยา

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis, RA) พบได้ร้อยละ 0.5-1.5 ของประชากร[1-3] ประเทศไทยพบความชุกร้อยละ 0.12[4] เป็นโรคข้ออักเสบที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มโรคข้ออักเสบที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic inflammatory arthritis) พบสูงขึ้นตามอายุ ผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย แต่หลังอายุ 75 ปีจะพบพอ ๆ กันทั้งสองเพศ[5]

สาเหตุและพยาธิกำเนิด

ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ พันธุกรรม (HLA DR4 allele) ฮอร์โมนเอสโตรเจน เชื้อโรค เช่น Epstein-Barr virus, *E. coli* หรือ *Porphyromonas gingivalis* และสิ่งแวดล้อม เช่น บุหรี่

พยาธิวิทยา

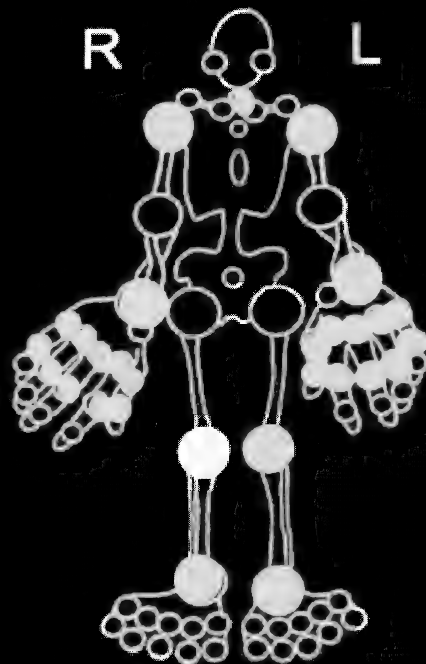
เยื่อหุ้มข้อจะหนา, อักเสบ, บวม, hypertrophy, hyperplasia ร่วมกับหลอดเลือดเพิ่มจำนวนขึ้น มีเซลล์การอักเสบเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะ CD4$^+$, B cell และ macrophage มีไฟบรินสะสมเกิดเป็นวิลลัสของเยื่อหุ้มข้อที่หนาจนคล้ายเนื้องอกเรียกว่า “pannus” pannus ที่หนาจนสัมผัสกับกระดูกอ่อนทำให้กระดูกอ่อนถูกทำลาย เนื่องจากเซลล์การอักเสบใน pannus นั้นหลั่งเอนไซม์ matrix metalloproteinase มาย่อยกระดูกอ่อน ร่วมกับ pannus มากดเบียดกระดูกอ่อนจนขัดขวางการลำเลียงอาหารมายังกระดูกอ่อนผ่านน้ำไขข้อ เมื่อการอักเสบของเยื่อหุ้มข้อมากขึ้นจะลุกลามไปยังเนื้อเยื่ออื่นๆ รอบข้อ เช่น แคปซูล, meniscus ligament และ tendon ทำให้ข้อเคลื่อนหลุดและผิดรูป นอกจากนี้เซลล์การอักเสบยังหลั่ง cytokine มากระตุ้น osteoclast ให้ทำงานมากกว่าปกติ จึงเกิดการทำลายของกระดูก (bony erosion) ในส่วนใกล้เคียงที่ไม่ได้สัมผัสกับ pannus โดยตรงอีกด้วย[6]

อาการและอาการแสดง[7-9]

ประกอบด้วยอาการทางข้อ (articular) อาการนอกข้อ (extraarticular manifestation) อาการจากภาวะแทรกซ้อน และโรคร่วมอื่นๆ

อาการทางข้อ

เป็น chronic symmetrical polyarthritis, insidious onset ข้ออักเสบที่พบบ่อยแสดงใน **ภาพที่ 54.1** มี morning stiffness นานกว่า 1 ชม. ตรวจร่างกายมักพบข้อบวม (จากการหนาตัวของเยื่อหุ้มข้อและ/หรือมีน้ำไขข้อ)ผิดรูป แดง ร้อน และกดเจ็บ ข้อมีพิสัยการเคลื่อนไหวลดลง หากไม่ได้รักษาอย่างเหมาะสมทันท่วงทีกระดูกและกระดูกอ่อนถูกทำลายและผุกร่อน ร่วมกับ tendon และ ligament รอบ ๆ ข้อนั้นจะฉีกขาด (ruptured) จาก tenosynovitis ทำให้ข้อหลุด (subluxation) และผิดรูป (deformity) เกิดภาวะทุพพลภาพถาวร ผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ข้อนานๆ กล้ามเนื้อจะเกิด disused atrophy ทำให้ใช้ข้อยากยิ่งขึ้น ข้อผิดรูปที่พบบ่อยใน RA แสดงใน **ตารางที่ 54.1**



ภาพที่ 54.1 ตำแหน่งข้ออักเสบที่พบบ่อยใน RA

ตารางที่ 54.1 ข้อผิดรูปที่พบบ่อยใน RA

ตำแหน่ง	ลักษณะข้อผิดรูป
มือ	• Zigzag deformity: radial deviation of the wrists and ulnar deviation of the fingers • Volar subluxation of MCP joints • Loosening of the distal radioulnar joints • Dorsal protusion of the ulnar head (piano key styloid) • Shortening of the carpal height
นิ้วมือ	• Boutonnire deformity: nonreducible flexion at the PIP joints with concomitant hyperextension of the DIP joint of the fingers • Swan-neck deformity: hyperextension at the PIP joints with flexion of the DIP joints • Arthritis mutilans (opera glass hand): shortening of the fingers with grossly unstable joints
เท้า	• Loss of normal arch contour with flattening of the feet • Hallux valgus (bunion) • Dorsal subluxation of the phalanx at the MTP joints (protrusion of metatarsal heads • Hammer toes: compensatory flexion of interphalangeal joints due to a fixed length of the flexor tendons
เข่า	• Genu valgus or varus and flexion deformity
สะโพกและศอก	• Flexion deformity

MCP, metacarpophalangeal; PIP, proximal interphalangeal; DIP, distal interphalangeal; MTP, metatarsophalangeal

ภาวะข้ออักเสบและ tenosynovitis นอกจากทำให้ข้อพิการผิดรูปแล้วยังเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ตามมาได้ เช่น

• *C1-C2 subluxation* และกดทับไขสันหลัง โดยอาจเป็นแบบ vertical หรือ antero-posterior subluxation ก็ได้ จะมีอาการมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับตำแหน่งและความรุนแรงของการกดทับ ลักษณะทางคลินิกที่บ่งถึงภาวะนี้ได้แก่ รู้สึกศีรษะแกว่งมาข้างหน้าโดยเฉพาะเวลาก้มศีรษะ เวียนศีรษะ หน้ามืด หมดสติ กลั้นปัสสาวะและอุจจาระไม่ได้ กลืนเจ็บ ชามือและแขน และอัมพฤกษ์หรืออัมพาต

• *Hoarseness และ upper airway obstruction* เกิดจากการอักเสบของข้อ cricoarytenoid ร้อยละ 50 ไม่มีอาการ ร้อยละ 30 เสียงแหบ บางรายมี morning stiffness คือ หลังตื่นนอนใหม่ๆ จะพูดเสียงแหบแต่พอพูดสักพักเสียงจะดีขึ้น ถ้าข้ออักเสบเรื้อรังจนข้อเชื่อมติดกัน (ankylosis) และ vocal cord ติดในท่าปิด (adduct) จะทำให้เกิด stridor และ upper airway obstruction

• *Conductive hearing loss* เกิดจากการอักเสบเรื้อรังของข้อต่อระหว่างกระดูกค้อน ทั่ง และโกลนในหูจนทำให้ข้อทั้งสามเชื่อมติดกัน ไม่สามารถส่งสัญญาณเสียงได้ตามปกติ

• *Carpal tunnel syndrome* เกิดจากการหนาตัวของเยื่อหุ้มข้อมือไปกดเบียด median nerve ทำให้ผู้ป่วยชาและอ่อนแรงนิ้วหัวแม่มือ นิ้วชี้ และนิ้วกลาง

• *Trigger finger* เกิดจาก tenosynovitis ของปลอกเอ็นนิ้วมือ เอ็นที่อักเสบมานานอาจเปื่อยและขาดทำให้ผู้ป่วยงอนิ้วไม่ได้ พบบ่อยที่เส้นเอ็น flexor pollicis longus

• *de Quervain's disease* เกิดจาก tenosynovitis ของ abductor pollisis longus และ extensor pollisis brevis ทำให้เส้นเอ็นบวมและเจ็บปวดบริเวณโคนนิ้วหัวแม่มือร้าวมายังข้อมือและแขนเมื่อมีการเคลื่อนไหวนิ้วหัวแม่มือ เช่น หยิบจับสิ่งของ การปิดเปิดขวด เป็นต้น

• *Ruptured tendon* จาก ulnar styloid ผุกร่อนเกิดเป็นปลายแหลมคมและบาดเส้นเอ็น extensor digiti minimi และ extensor carpi ulnaris ขาด ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถเหยียดนิ้วนางและนิ้วก้อยข้างนั้นได้ โดยอาการมักเกิดขึ้นอย่างทันทีทันใดและไม่มีอาการปวด

• *Baker cyst หรือ popliteal cyst* เกิดจากข้อเข่า

อักเสบนานๆ มีการสร้างน้ำไขข้อปริมาณมาก ทำให้ความดันในเข่าสูงขึ้นมาก ดันให้แคปซูลโป่งไปด้านหลัง (capsular herniation) บริเวณ popliteal fossa เกิดเป็นถุงน้ำเรียกว่า baker cyst หรือ popliteal cyst บางครั้งถุงน้ำอาจจะแตก (ruptured baker's cyst) ถ้าความดันข้อเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว เช่น นั่งยองๆ อย่างรวดเร็ว ทำให้น้ำในข้อเข่าไหลเซาะมาที่น่องทำให้ปวดและบวมที่น่องคล้ายกับ acute thrombophlebitis หรือ deep vein thrombosis บางครั้งพบรอยช้ำห้อเลือดที่ lateral malleolus เรียกว่า "crescent sign"

อาการนอกข้อ

RA เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังของร่างกายทั้งระบบ ผู้ป่วยที่มีการอักเสบรุนแรงจะมีอาการไข้ต่ำๆ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร น้ำหนักลด และลักษณะทางคลินิกที่บ่งถึงการอักเสบของอวัยวะอื่นๆ (**ตารางที่ 54.2**) อาการนอกข้อพบได้ร้อยละ 36-40[10-12] ที่พบบ่อยที่สุดคือ rheumatoid nodule (ร้อยละ 17-25) ตาและปากแห้ง (keratoconjunctivitis sicca และ Sjögren's syndrome, ร้อยละ 17-18) อาการนอกข้อพบบ่อยในเพศชาย เป็นโรคมานาน มีข้อผิดรูปหรือพิการ สูบบุหรี่ มี rheumatoid factor หรือ anti-citrullinated peptide antibody (ACPA) ในเลือด และอาจสัมพันธ์กับ HLA DR4 และ HLA DRB1[10,13]

โรคร่วมอื่น ๆ

ผู้ป่วย RA มีความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นร้อยละ 60 เทียบกับคนทั่วไป[14] เป็นสาเหตุการตายร้อยละ 23[15] และมีความเสี่ยงของภาวะหลอดเลือดหัวใจอุดตันใกล้เคียงกับผู้ป่วยเบาหวาน คือ 2-2.7 เท่าของคนทั่วไป[16,17] เนื่องจากภาวะอักเสบเรื้อรังเร่งการเกิด atherosclerosis[18]

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. **Acute phase reactant**[7] ได้แก่ ESR และ C-reactive protein (CRP) ในผู้ป่วยที่มีการอักเสบมักพบค่าเพิ่มขึ้น CRP มีความไวและความจำเพาะสูงกว่า ESR ใช้ติดตามการรักษาและพยากรณ์โรค ผู้ป่วยที่ค่า acute phase reactant สูงมักมีอาการรุนแรงและมีข้อผุกร่อน

2. **Rheumatoid factor (RF)** พบได้ร้อยละ 75-80 ของผู้ป่วย RA และเป็นหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัย มีความไวร้อยละ 69 ความจำเพาะร้อยละ 85[19] RF พบได้ในโรคอื่นๆ และพบได้ร้อยละ 3 ของประชากรทั่วไป ความชุกจะสูงขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น คือ พบร้อยละ 9 ในเพศหญิงและร้อยละ 14 ในเพศชายที่อายุมากกว่า 70 ปี

3. **Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACPA)** มีความไวใกล้เคียงกับ RF คือร้อยละ 67 แต่มีความจำเพาะสูงกว่าคือ ร้อยละ 95 ในการวินิจฉัย RA[19] ปัจจุบันจึงเป็นหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัย RA ด้วย อย่างไรก็ดี ACPA พบได้ใน SLE, scleroderma, psoriatic arthritis, spondyloarthritis และ osteoarthritis โดยพบร้อยละ 2-9 หรือภาวะอื่น เช่น ไวรัสตับอักเสบบีและซี (ร้อยละ 0.6 และ 3.5 ตามลำดับ) และวัณโรคปอด (ร้อยละ 34)[20]

4. ***ภาพถ่ายรังสีของข้อ*** ความผิดปกติมี 2 ระยะ คือ ระยะแรกและระยะเรื้อรัง

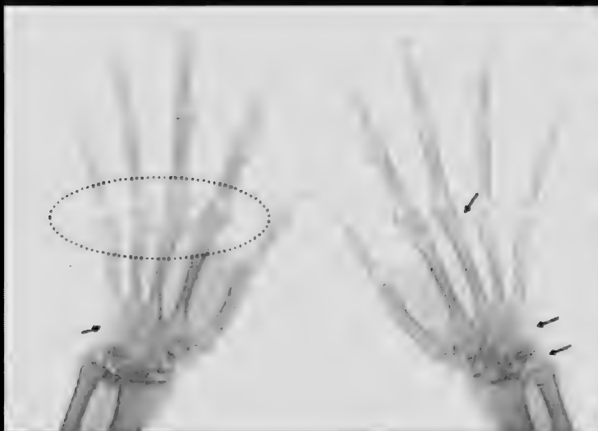
- ระยะแรก พบ soft tissue swelling, joint effusion

ตารางที่ 54.2 อาการนอกข้อ

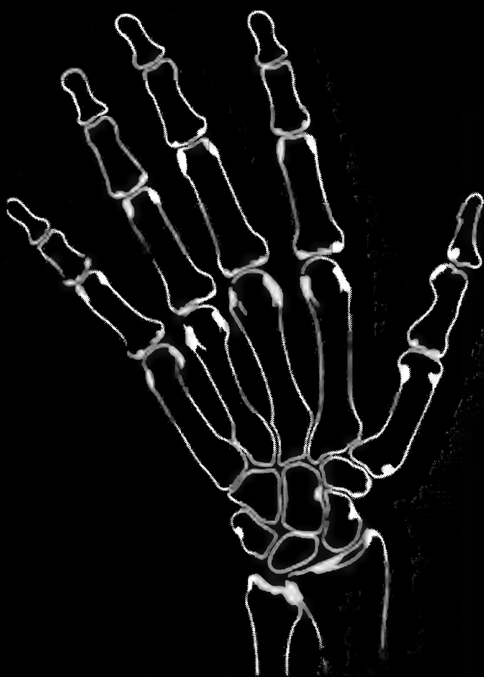
Organ	Extra-articular manifestations
Heart	Pericarditis, premature atherosclerosis, vasculitis, valvular and valve ring nodules
Lungs	Pleural effusions, interstitial lung disease, bronchiolitis obliterans, rheumatoid nodules, vasculitis
Skin	Nodules, fragility, vasculitis, chronic leg ulcer
Neurologic	Entrapment neuropathy, cervical myelopathy, mononeuritis multiplex, peripheral neuropathy
Hematopoietic	Anemia, thrombocytosis, lymphadenopathy, Felty's syndrome
Bone	Osteopenia
Eyes	Keratoconjunctivitis sicca, episcleritis, scleritis, scleromalacia perforans, peripheral ulcerative keratopathy
Kidneys	Amyloidosis, vasculitis

จากการเลื่อนตัวของ fat pad และ juxta-articular osteopenia ซึ่งบ่งชี้ว่ามีข้ออักเสบแต่ไม่จำเพาะ จึงไม่ช่วยในการวินิจฉัยนัก

- ระยะเรื้อรัง (**ภาพที่ 54.2**) ประกอบด้วย bony erosion มักเริ่มเป็นที่ "bare area" ตรงขอบด้านข้างกระดูกที่เยื่อหุ้มข้อมาติดกับกระดูกโดยที่ไม่มีกระดูกอ่อนหุ้ม ทำให้กระดูกบริเวณนี้ถูกทำลายก่อน (**ภาพที่ 54.3**) เรียกว่า marginal erosion นอกจากนี้ยังพบ joint space narrowing จากกระดูกอ่อนถูกทำลาย แนวของข้อบิดเบี้ยว (malalignment) และสุดท้ายจะมี subluxation



ภาพที่ 54.2 ภาพถ่ายรังสีมือในผู้ป่วย RA, ลูกศรแสดง marginal erosion วงรีแสดงลักษณะ juxta-articular osteo-penia



ภาพที่ 54.3 Bare area (สีดำ)

หรือ ankylosis ซึ่งพบได้น้อยกว่า ภาพถ่ายรังสีในระยะเรื้อรังนี้เป็นลักษณะจำเพาะสำหรับ RA และช่วยในการวินิจฉัยได้[21]

การวินิจฉัยและแยกโรค

การวินิจฉัยโรคใช้ระบบคะแนน (**ตารางที่ 54.3**) ผู้ป่วยจะวินิจฉัยว่าเป็น RA เมื่อ

1. ตรวจพบมีข้ออักเสบ ≥ 1 ข้อ
2. อาการข้ออักเสบนั้นต้องไม่เกิดจากโรคหรือภาวะอื่น[9]
3. มีคะแนนรวม ≥ 6

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคนี้มีความไวร้อยละ 74 และความจำเพาะร้อยละ 71-74[22,23]

ตารางที่ 54.3 เกณฑ์วินิจฉัย RA

Joint involvement (0-5)[†]	
1 large joint*	0
2-10 large joints	1
1-3 small joints**	2
4-10 small joints	3
>10 joints (at least one small joint)	5
Serology (0-3)	
Neither RF or ACPA positive	0
At least one test low positive titer	2
At least one test high positive titer**	3
Duration of synovitis (0-1)	
< 6 weeks	0
6 weeks	1
Acute phase reactants (0-1)	
Neither CRP or ESR abnormal	0
Abnormal CRP or abnormal ESR	1

RF, rheumatoid factor; ACPA, anti-citrullinated peptide antibody; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate

*ข้อขนาดใหญ่ ได้แก่ ข้อไหล่ ข้อศอก ข้อสะโพก ข้อเข่าและข้อเท้า

**ข้อขนาดเล็ก ได้แก่ ข้อโคนนิ้วมือ (metacarpophalangeal joints), ข้อนิ้วมือส่วนต้น (proximal interphalangeal joints) ของนิ้วชี้ถึงนิ้วก้อย, ข้อโคนนิ้วเท้า (metatarsophalangeal joints) ยกเว้นนิ้วหัวแม่เท้า (1st metatarsophalangeal joint), ข้อนิ้วโป้ง (thumb interphalangeal joints) ยกเว้นข้อโคนนิ้วโป้ง (carpometacarpal joint), และ ข้อมือ (wrists)

*ยกเว้นข้อ carpometacarpal joint, distal interphalangeal joint และ 1st metatarsophalangeal joint

**High positive titer หมายถึงไตเตอร์มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติสูงสุด ในกรณีที่ RF หรือ ACPA รายงานเป็นบวกหรือลบ โดยไม่รายงานไตเตอร์ เมื่อได้ผลบวกให้ถือว่าเป็น "ผลบวกที่ไตเตอร์ต่ำ"

ตารางที่ 54.4 ชื่อยา กลไกการออกฤทธิ์ ขนาดยา และผลข้างเคียงของ DMARD ที่มีใช้ในประเทศไทย

ชื่อยา	กลไกการออกฤทธิ์	ขนาด	ผลข้างเคียง
Non-biologic			
Methotrextae	• Inhibits dihydrofolate reductase leading to lack of purine nucleotides → Reduced leukocyte trafficking, inhibition of T-cell and macrophage function, decreased IL-1 and IL-2 production	7.5-25 มก./สัปดาห์	Marrow suppression, hepatic impairment, pneumonitis, gastrointestinal upset, stomatitis, headache, fatigue, malaise, alopecia
Sulfazalazine	• Scavenge proinflammatory reactive oxygen species • Lowers prostenoid levels (e.g. leukotriene B4)	2-3 กรัม/วัน	Rash, gastrointestinal upset, bone marrow suppression, photosensitivity, hepatotoxicity, orange urine/tears, reversible decreased spermatogenesis, rarely renal failure, increased ANA titer
Antimalarial Chloroquine (CQ) Hydroxychloroquine (HCQ)	• Interfering with protease function and release • Inhibition of IL-1 release • Inhibition of RNA and DNA synthesis	CQ 250 มก./วัน HCQ 200-400 มก./วัน	Gastrointestinal upset, headache, rash, retinopathy, skin hyperpigmentation
Leflunomide	• Inhibits hydroorotate dehydrogenase → inhibits cell cycle of activated cells	10-20 มก./วัน	Hypertension, leucopenia, hepatic impairment, gastrointestinal upset, headache, hair loss, rash, stomatitis
Gold	• Inhibits transcription factor AP-1 binding → inhibits PMN cell, monocyte, and macrophage phagocytosis.	20 -40 มก. ฉีดเข้ากล้ามสัปดาห์ละครั้ง	Hypersensitivity reaction, dermatitis, chrysiasis, stomatitis, proteinuria, bone marrow suppression
Azathioprine	• Interferes with adenine and guanine ribonucleotides synthesis → Decreased T-cell number (CD8) and function, reduced B-cell function, decreased IL-2	1-2.5 มก./กก./วัน	Hypersensitivity reactions, bone marrow suppression, hair loss, increased infection risk, nausea
Cyclosporine	• Complexes with cytoplasmic cyclophilin which then binds calcineurin, an intracellular phosphatase → Decreased IL-2 level and B-cell response to T-cell	2.5 -5 มก./กก./วัน	Increased serum creatinine and urea, renal impairment, hypertrichosis, tremor, hypertension, hepatic impairment, gastrointestinal upset
Cyclophosphamide	• DNA cross-linking → Decreased lymphocyte replication	2 มก./กก./วัน	Gastrointestinal upset, malignancy, infertility, bone marrow toxicity, haemorrhagic cystitis
Biologic			
Infliximab (IFX) Etanercept (ETN)	Anti-tumor necrotic factor (TNF)	IFX 3-8 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำทุก 4-8 สัปดาห์ ETN 50 มก. ฉีดใต้ผิวหนังทุกสัปดาห์	Rash, injection site or infusion reaction, increased risk of infection and malignancy, increased ANA titer, drug-induced lupus, demyelinating disease
Tocilizumab	Anti-IL-6	8 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำทุก 4 สัปดาห์	Rash, infusion reaction, increased risk of infection, dyslipidemia, hepatic impairment
Rituximab	Anti-CD20	1 กรัม x 2 หยดทางหลอดเลือดดำทุก 6 เดือน	Rash, infusion reaction, increased risk of infection, bone marrow suppression

IL, interleukin; ANA, antinuclear antibody; RNA, ribonucleic acid; DNA, deoxyribonucleic acid

การรักษา

1. การรักษาด้วยยา

ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาให้โรคสงบอย่างรวดเร็วที่สุดก่อนที่ข้อจะถูกทำลายและพิการอย่างถาวรด้วย disease modifying anti-rheumatic drugs หรือ DMARD (**ตารางที่ 54.4**) ซึ่งแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ

1. **Non-biologic DMARD** ออกฤทธิ์แบบไม่จำเพาะ ยาที่ยอมรับเป็น first line ในการรักษา RA คือ methotrexate (MTX) แต่ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งอาจตอบสนองไม่ดี, ไม่ตอบสนอง หรือมีผลข้างเคียง ก็อาจจะต้องเปลี่ยนหรือให้ DMARD ชนิดอื่นร่วมด้วย

2. **Biologic DMARD** เป็น targeted therapy ตามพยาธิกำเนิดของ RA โดยตรง เช่น rituximab หรือ anti-CD20 มีฤทธิ์ระงับข้ออักเสบโดยยับยั้งการทำงานของ B cell หรือ etanercept และ infliximab ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง tumor necrosis factor (TNF) เป็นยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพดี แต่ราคาแพงและมีผลข้างเคียงโดยเฉพาะภาวะติดเชื้อรุนแรง และอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งเมื่อใช้ระยะยาว จึงควรพิจารณาใช้ต่อเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนอง แพ้ยาหรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยา non-biologic DMARD ได้

กลยุทธ์การบริหารยา (treatment strategy) เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการรักษา กลยุทธ์การบริหาร DMARD ในปัจจุบันแบ่งได้เป็น 3 วิธีซึ่งมีข้อดีข้อด้อยแตกต่างกัน (**ตารางที่ 54.5**) จึงควรเลือกกลยุทธ์ให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

DMARD เป็นยาที่ออกฤทธิ์ช้า ใช้เวลา 3-6 เดือน

ตารางที่ 54.5 กลยุทธ์ของการบริหาร DMARD

	Switching หรือ Sequential therapy	Step-up หรือ Add-on therapy	Step-down therapy
กลยุทธ์	A → B → C เริ่มการรักษาด้วย DMARD ตัวเดียว (monotherapy) เมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาตัวหนึ่งจึงค่อยหยุดยาตัวแรกและเปลี่ยนเป็นยาตัวอื่น	A → A+B → A+B+C เริ่มการรักษาด้วย DMARD ตัวเดียว (monotherapy) เมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาตัวหนึ่งจึงค่อยเพิ่ม DMARD ตัวที่ 2 และ/หรือ 3 เข้าไป	A+B+C → A+B → A เริ่มการรักษาด้วย DMARD 2-3 ตัว พร้อมกันเป็น combination therapy เมื่อสามารถควบคุมอาการของโรคได้จนโรคสงบจึงค่อย ๆลดยาลงทีละตัว
ข้อดี	• เกิดผลข้างเคียงน้อยกว่า • ผู้ป่วยทนยา และ compliance ดีกว่า • ถ้าแพ้ยาจะทราบชนิดของยาที่แพ้ • ราคายาโดยรวมถูก	• ผู้ป่วยไม่ต้องบริหารยาเกินความจำเป็น • เกิดผลข้างเคียงน้อย • ผู้ป่วยทนยา และ compliance ดี	• ประสิทธิภาพดี • เห็นผลการรักษาเร็ว
ข้อเสีย	• ประสิทธิภาพต่ำ • เห็นผลการรักษาช้ามาก	• ประสิทธิภาพปานกลาง • เห็นผลการรักษาช้า	• อาจเกิดผลข้างเคียงมากกว่า • ผู้ป่วยอาจทนยาไม่ไหว หรือ compliance อาจไม่ดี • ถ้าแพ้ยาอาจสับสนไม่ทราบว่าแพ้ยาตัวไหน • ราคายาแพงกว่าแบบอื่น
ข้อบ่งชี้	• ผู้ป่วยเป็นโรคระยะแรก • อาการไม่รุนแรง (mild disease activity) • ไม่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี	• ผู้ป่วยที่เป็นมานาน • มีโรครุนแรงปานกลาง (moderate disease activity) • ไม่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี • ผู้ที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดผลข้างเคียงจากยา เช่น ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตผิดปกติ	• ผู้ป่วยที่ข้ออักเสบปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe disease activity) • มีปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

จึงจะเห็นผลการรักษา ดังนั้นในระหว่างที่รอ DMARD ออกฤทธิ์อาจพิจารณาให้ยาเพื่อบรรเทาอาการปวดและลดบวมไปก่อน ยาที่นิยมใช้ได้แก่ ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drug หรือ NSAID) สเตียรอยด์ขนาดต่ำในรูปกิน (prednisolone 5-10 มก./วัน) สเตียรอยด์ฉีดเข้าข้อ หรือยาแก้ปวดกลุ่ม opioid เช่น tramadol

ปัจจัยเสี่ยงของพยากรณ์โรคที่ไม่ดี[24] ได้แก่

- มี functional impairment เมื่อมาพบแพทย์
- มีอาการแสดงนอกข้อ เช่น rheumatoid nodule, secondary Sjögren's syndrome, vasculitis, Felty's syndrome, และ intersitital lung disease
- ตรวจพบ RF ในเลือด
- ตรวจพบ ACPA ในเลือด
- ตรวจพบข้อผุกร่อนจากภาพถ่ายรังสี

2. กายภาพบำบัด (Physiotherapy)

มีจุดมุ่งหมายเพื่อ

- บรรเทาอาการปวดข้อและฝืดขัดข้อ เช่น การแช่น้ำอุ่น แช่พาราฟิน หรืออัลตราซาวนด์
- เพิ่มพิสัยการเคลื่อนไหวข้อ
- เพิ่มกำลังกล้ามเนื้อ (muscle strengthening) ซึ่งมักจะอ่อนแรงลงเมื่อมีข้ออักเสบเรื้อรังเนื่องจากไม่ได้ใช้กล้ามเนื้อบริเวณนั้นเป็นเวลานาน เช่น quadriceps exercise

3. การผ่าตัด (Surgery)

ถ้าผู้ป่วยมีข้ออักเสบเรื้อรังเป็นเวลานานจนข้อและเนื้อเยื่อใกล้เคียงถูกทำลายแล้ว เช่น ข้อเคลื่อนหลุด ข้อผิดรูปพิการอย่างถาวร หรือเส้นเอ็นขาด การรักษาที่เหมาะสมคือ การผ่าตัดซ่อมเส้นเอ็นหรือข้อ และการเปลี่ยนข้อเทียม (arthroplasty)

หนังสืออ่านเพิ่มเติม

1. Kelly WN, et al. Textbook of rheumatology. 8th ed. W.B. Saunders Co; 2008.
2. Koopman WJ, Arthritis and allied conditions: A Textbook of Rheumatology.15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
3. Oxford Textbook of Rheumatology. 3rd ed. London: Oxford University Press; 2004.

เอกสารอ้างอิง

1. Engel A, Roberts J, Burch T. Rheumatoid arthritis in adults in the United States, 1960-1962. In Vital and Health Statistics, Series 11, Data from the National Health Survey, Number 17. National Center for Health Statistics; 1966.
2. Mikkelsen W, Dodge H, Duff I. Estimates of the prevalence of rheumatic disease in the population of Tecumseh, Michigan, 1959-1960. J Chronic Dis 1967;20:351-69.
3. Wolfe A. The epidemiology of rheumatoid arthritis: A review, I: Surveys. Bull Rheum Dis 1968;19:518-23.
4. Chaiamnuay P, Darmawan J, Muirden KD, P A. Epide-miology of rheumatic disease in rural Thailand: a WHO-ILAR COPCORD study. Community oriented programme for the control of rheumatic disease. J Rheumatol 1998;25:1382-7.
5. Kellgren J. Epidemiology of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1966;9:658-74.
6. Hale LP. Chapter 53 Pathology of Rheumatoid Arthritis and Associated Disorders. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. Arthritis & Allied Conditions Volume 2. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:1117-39.
7. Creemers M, van de Putte L. Chapter 6.3.2 : Rheumatoid arthritis-the clincial picture. In: Isenberg D, Maddison P, Woo P, Glass D, Breedveld F, editors. Oxford Textbook of Rheumatology. Volume 2. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2004. p. 699-702.
8. O'Dell JR. Chapter 55 Rheumatoid arthritis: The Clinical Picture. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. Arthritis & Allied Conditions Volume 2. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1165-90.
9. Harris EDJ, Firestein GS. Chapter 66 Features of rheumatoid arhtritis. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sergen JS, eds. Kelly's Textbook of Rheumatology. Volume 2. 8th ed. Philadelphia: W.B Saunders Co; 2008.
10. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Montecucco C, Fossaluzza V, Mascia MT, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2000;19:213-7.
11. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmarti R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. Ann Rheum Dis 2003;62:897-900.
12. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJH, Matteson EL. No decrease over time in the incidence of vasculitis or other extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis: Results from a community-based study. Arthritis Rheum 2004;

50:3729-31.
13. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007;21:907-27.
14. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Rheumatology 2009;48:1309-13.
15. Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. Ann Rheum Dis 2005;64:1595-601.
16. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Torp-Pedersen C, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. Ann Rheum Dis 2011;70:929-34.
17. van Halm VP, Peters MJL, Voskuyl AE, Boers M, Lems WF, Visser M, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. Ann Rheum Dis 2009;68:1395-400.
18. Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. Ann Rheum Dis 2010;70:8-14.
19. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2007;146:797-808.
20. Aggarwal R, Liao K, Nair R, Ringold S, Costenbander KH. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 2009; 61:1472-83.
21. Chatham WW, Blackburn WD. Chapter 57 Rheumatoid arthritis: Laboratory Findings in Rheumatoid Arthritis. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. Arthritis & Allied Conditions Volume 2. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1207-19.
22. Kaneko Y, Kuwana M, Kameda H, Takeuchi T. Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. Rheumatology 2011;50:1268-74.
23. van der Linden M, Knevel R, Huizinga T, van der Helm-van Mil A. Classification of rheumatoid arthritis: Comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. Arthritis Rheum 2011;63:37-42.
24. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 2008;59:762-84.

55 Spondyloarthopathy

วันรัชดา คัชมาตย์

นิยาม

Spondyloarthropathy (SpA) เป็นกลุ่มโรคข้ออักเสบชนิดที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic inflammatory arthritis) ประกอบด้วย 5 โรค ได้แก่ ankylosing spondylitis (AS), reactive arthritis (ReA), psoriatic arthritis (PsA), arthritis associated with inflammatory bowel disease (IBD) และ undifferentiated spondyloarthropathies

สาเหตุและพยาธิกำเนิด[1]

ยีน HLA-B 27 มีผลต่อความเสี่ยงในการเกิดโรคในกลุ่มนี้ประมาณร้อยละ 50 ส่วนที่เหลือนั้นน่าจะเกี่ยวข้องกับปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม ได้แก่ การติดเชื้อโรค เช่น *Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Yersinia* spp., *Salmonella* spp. และ *Candida albicans* โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรค ReA ซึ่งมักเกิดตามหลังการติดเชื้อ *Yersinia enterocolitica, Salmonella typhimurium* และ *enteridis, Shigella flexneri, Campylobacter jejuni,* และ *Chlamidia trachomatis* ในทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ และอวัยวะสืบพันธุ์

อาการและอาการแสดง

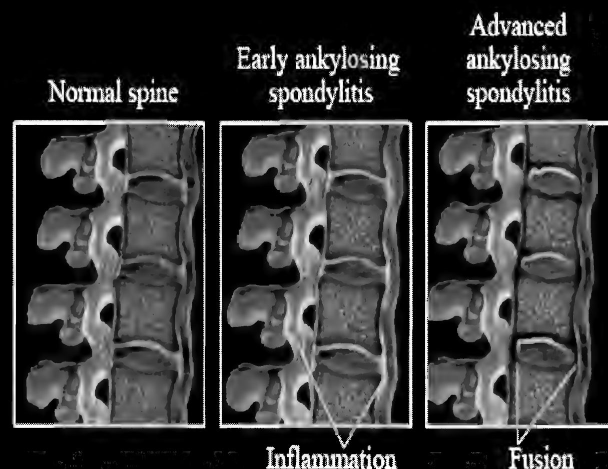
1. อาการทางข้อ

ประกอบด้วยลักษณะ 3 ประการ ได้แก่ spinal inflammation, peripheral arthritis และ peripheral enthesitis

1. Spinal inflammation ประกอบด้วยอาการปวดหลังจากการอักเสบ (inflammatory back pain) และการอักเสบของข้อ sacroiliac (sacroiliitis) โดยอาจจะมีหรือไม่มีภาวะ spondylitis ก็ได้

- *Inflammatory back pain* มีลักษณะจำเพาะคือ เริ่มมีอาการก่อนอายุ 45 ปี อาการค่อยเป็นค่อยไป อาการปวดหลังดีขึ้นเมื่อมีการขยับหรือออกกำลังกาย และเป็นนานเกิน 3 เดือน
- *Spondylitis* เป็นการเปลี่ยนแปลงของกระดูกสันหลังทางภาพรังสี ซึ่งประกอบด้วย squaring, erosions, syndesmophytes, apophyseal joint involvement, discitis, และ ankylosis ความผิดปกติดังกล่าวเกิดจาก enthesitis ของ anterior และ posterior longitudinal ligament ที่ body of vertebra และการอักเสบของ apophyseal joint (**ภาพที่ 55.1**)
- *Sacroiliitis* คือ การอักเสบของข้อ sacroiliac ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะและเป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคกลุ่มนี้ ผู้ป่วยอาจมีอาการปวดก้นบริเวณข้อ sacroiliac สลับไปมาหรือปวดทั้งสองข้าง บางรายอาจไม่มีอาการเลยแต่ตรวจพบความผิดปกติจากภาพรังสี sacroiliitis ในผู้ป่วย AS มีลักษณะเฉพาะต่างกับกลุ่มอื่นกล่าวคือ มักจะเป็นทั้ง 2 ข้าง โดยอาจจะมีการอักเสบระยะเดียวกันหรือต่างกันก็ได้ ในขณะที่ในโรคอื่นๆ มักเป็นข้างเดียวมากกว่า

2. Peripheral arthritis คือ การอักเสบของข้อแขนขา SpA โดยเฉพาะมีการอักเสบ 2-4 ข้อในร่างกาย (oligoarthritis) มักข้อขนาดใหญ่ของขา เช่น ข้อสะโพก ข้อเข่า ข้อเท้า และ asymmetry ส่วน PsA นั้นมีรูปแบบ



ภาพที่ 55.1 Spondylitis

แตกต่างจากโรคอื่นในกลุ่มนี้ คือมีลักษณะข้ออักเสบได้ 5 แบบ[2] ได้แก่

- *Oligoarthritis* คือ มีข้ออักเสบไม่เกิน 4 ข้อ พบได้ถึงร้อยละ 60
- *Polyarthritis* คือ มีข้ออักเสบ 5 ข้อขึ้นไป ร้อยละ 80 จะเป็นแบบ symmetry ชนิดนี้พบได้บ่อยที่สุด คือ ร้อยละ 48-69
- *Spondylitis* คือ มี sacroiliitis พบได้ร้อยละ 6-14
- *Distal interphalangeal joint predominant* คือ มีข้ออักเสบที่ distal interphalangeal joint (DIP) อย่างเดียวโดยไม่มีข้ออื่น พบได้น้อยมากคือ ร้อยละ 1-4
- *Arthritis mutilan* คือ มีการอักเสบของข้อมากจนกระดูกนิ้วผุกร่อนทำลาย (bone resorption) เส้นเอ็นฉีกขาดทำให้นิ้วหดสั้นและผิดรูป เรียกนิ้วผิดรูปลักษณะนี้ว่า telescopic finger หรือ opera glass finger ชนิดนี้พบได้ร้อยละ 5

3. **Peripheral enthesitis** คือ มีการอักเสบของจุดเกาะเอ็น (enthesis) ตำแหน่งที่พบบ่อย ได้แก่ บริเวณเอ็นร้อยหวาย (Achilles tendon), ฝ่าเท้า (calcaneal insertion of plantar fascia), greater trochanter, iliac crest, ischial tuberosity, posterior superior iliac spine, และ spinous process ของ vertebra ผู้ป่วยจะมีอาการปวดบวมแดงและกดเจ็บบริเวณที่มีการอักเสบ

นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมีการอักเสบของเส้นเอ็น จุดเกาะเอ็น และข้อนิ้ว ทำให้นิ้วบวมแดงทั่วทั้งนิ้ว และกดเจ็บเรียกว่า dactylitis หรือ sausage digit พบได้ทั้งนิ้วมือและนิ้วเท้า และอาจเป็นหลายนิ้วพร้อมกัน **ตารางที่ 55.1** แสดงความชุกของอาการทางข้อแบบต่างๆ ในผู้ป่วย SpA

2. อาการนอกข้อ

แสดงใน**ตารางที่ 55.2**

การตรวจร่างกาย

ประกอบด้วยการตรวจกระดูกสันหลัง, การขยายของทรวงอก, ข้อ sacroiliac, และการตรวจ enthesitis

1. การตรวจกระดูกสันหลัง

- **Posture** ในท่ายืนจะพบ "stoop posture" กล่าวคือผู้ป่วยจะโน้มศีรษะมาข้างหน้า หลังโก่ง และหน้าท้องยื่นออกมาเนื่องจากมีการลดลงของ cervical และ lumbar lordosis ร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นของ thoracic kyphosis (**ภาพที่ 55.2**)
- **Schober's test และ modified Schober's test** เป็นการตรวจพิสัยการเคลื่อนไหวของกระดูกสันหลังส่วน lumbar โดยวัดตามแนวกระดูกสันหลังในท่ายืนตรง ทำเครื่องหมายที่ spinous process ของ lumbar spine ที่ 5 ซึ่งตรงกับจุดกึ่งกลางระหว่าง posterior superior iliac spine ของ iliac crest หรือ dimple of Venus ทั้งสองข้าง แล้ววัดขึ้นไปเหนือจุดนี้ 10 ซม. แล้วทำเครื่องหมายไว้ สำหรับ modified Schober's test นั้นให้วัดลงข้างล่างต่ำกว่าจุดนี้อีก 5 ซม.แล้วทำเครื่องหมายไว้ หลังจากนั้นให้ผู้ป่วยก้มลงพยายามเอามือแตะพื้นโดยไม่งอเข่า แล้ววัดระยะระหว่างเส้นที่ทำเครื่องหมายไว้ (**ภาพที่ 55.3**) ในคนปกติระยะที่วัดได้หลังจากผู้ป่วยก้มลงควรเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 5 ซม. ในผู้ป่วยที่มีพิสัยการเคลื่อนไหวของกระดูกสันหลังลดลงอย่างรุนแรงระยะที่วัดได้มักเพิ่มขึ้นน้อยกว่า 3 ซม.
- **Occiput to wall และ tragus to wall** เป็นการวัดพิสัยการเคลื่อนไหวของกระดูกสันหลังส่วนต้นคอ (cervical spine) ในท่า extension โดยการให้ผู้ป่วยยืนเอาหลังและส้นเท้าชิดฝาผนัง แล้ววัดระยะระหว่าง occiput ถึงฝาผนังสำหรับ occiput to wall และระยะระหว่าง tragus ถึงฝาผนังสำหรับ tragus to wall (**ภาพที่ 55.4**)

ตารางที่ 55.1 ความชุก (ร้อยละ) ของอาการทางข้อในผู้ป่วย SpA

Disease	Inflammatory back pain	Spondylitis	Sacroiliitis	Peripheral enthesitis
Ankylosing spondylitis	90	62	100	25-54
Psoriatic arthritis	40-70	20	20	20
Inflammatory bowel disease	11	20	20	6
Reactive arthritis	70	26	40	40
Undifferentiated SpA	50-80	62	50-70	-

ตารางที่ 55.2 อาการนอกข้อในผู้ป่วย SpA

อวัยวะ	โรคหรือภาวะ
ตา (ร้อยละ 4-25)	Iridocyclitis
	Uveitis (anterior uveitis)
หัวใจและหลอดเลือด	Ascending aortitis
	Aortic valve incompetence
	Conduction abnormality
	Cardiomegaly
	Pericarditis
ทางเดินหายใจ	Interstitial pneumonitis
	Lung fibrosis
ทางเดินอาหาร	Ulcer
ไต	Amyloidosis (ร้อยละ 62)
	IgA nephropathy (ร้อยละ 30)
	Mesangioproliferative glomerulonephritis (ร้อยละ 27)
ระบบประสาท	Atlantooccipital subluxation
	C1-C2 subluxation (vertical, A-P subluxation)
	Myelopathy due to osteoporotic fracture (common at C5-6, C6-7)
	Spinal stenosis
	Cauda equina syndrome
ผิวหนังและเล็บ	Oral ulcer
	Psoriasis, onycholysis, hyperkeratosis, pitting nail
	Circinate balanitis (ReA)
	Keratoderma blennorrhagica (ReA)
	Erythema nodosum (IBD)
	Pyoderma gangrenosum



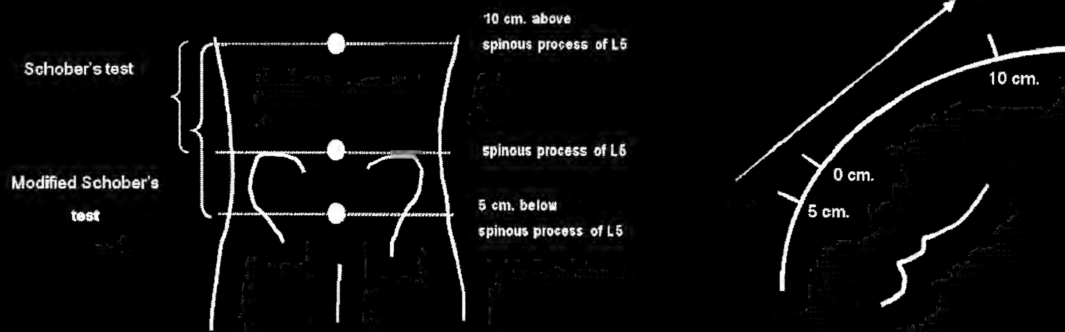
ภาพที่ 55.2 Stoop posture

2. การตรวจการขยายของทรวงอก

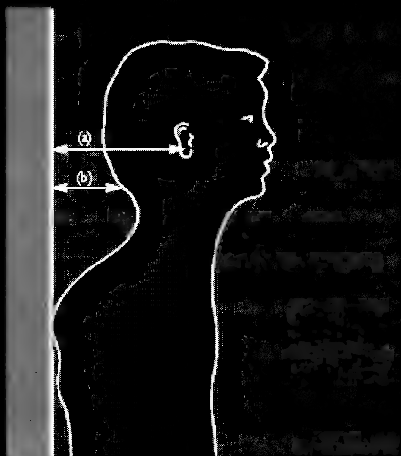
โดยการวัดรอบอกระดับ intercostal space ที่ 4 ในเพศชาย และใต้ราวนมในเพศหญิงในช่วงหายใจเข้าและออกเต็มที่ โดยในคนปกติมักต่างกันมากกว่า 5 ซม. แต่ในผู้ป่วยที่มีการติดของข้อ costovertebral มักมีค่าต่างกันน้อยกว่า 2.5 ซม.

3. การตรวจข้อ Sacroiliac

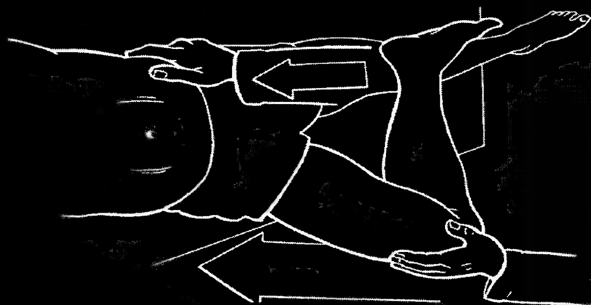
ตรวจได้โดยการกดลงไปตรงบริเวณ joint line (direct pressure) หรือการตรวจ "Fabere's test" หรือ "Sign of 4" (**ภาพที่ 55.5**) อย่างไรก็ดีการตรวจทั้งหมดนี้มีความไวและความจำเพาะต่ำมาก เนื่องจากอาจให้ผลลบในผู้ป่วยที่มีการอักเสบในระยะแรก หรือเป็นมานานจนข้อ sacroiliac ยึดติดกัน (ankylosis) ไปแล้ว



ภาพที่ 55.3 Schober's และ modified Schober's tests



ภาพที่ 55.4 การตรวจ tragus to wall (**a**) และ occiput to wall (**b**)



ภาพที่ 55.5 การตรวจ Fabere's test หรือ Sign of 4

4. การตรวจ Enthesitis

ตำแหน่งที่พบ enthesitis ได้บ่อยและควรตรวจ ได้แก่ Achilles insertion, plantar fascia insertion, ischial tuberosity, greater trochanter, spinous process, costochondral และ manubriosternal junction, supraspinatus insertion และ iliac crest

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. **Acute phase reactant** ประกอบด้วยการตรวจ ESR และ C-reactive protein (CRP) ร้อยละ 75 ของผู้ป่วยจะพบค่าทั้งสองนี้เพิ่มขึ้น แต่ไม่สัมพันธ์กับการอักเสบของข้อหรือความรุนแรงของโรค

2. **Rheumatoid factor** ในเลือดจะให้ผลลบ

การตรวจภาพรังสี

1. ภาพรังสีกระดูกสันหลัง

ให้ส่งตรวจในท่า anteroposterior และ lateral (**ภาพที่ 55.6**)

- ระยะแรกจะพบ "squaring" ของ vertebral body
- ระยะต่อมาจะมี ossification ของ annulus fibrosus และในที่สุด ossification เหล่านั้นมาเชื่อมต่อกันหรือ "bridging" ระหว่าง vertebra เรียกว่า "syndesmophyte"
- เมื่อ syndesmophyte เป็นหลายระดับติดต่อกันจะเห็นกระดูกสันหลังต่อเป็นคล้ายลำไม้ไผ่จึงเรียกว่า "bamboo spine"
- นอกจากนี้ยังพบมี ankylosis ของ apophyseal joints (facet joints) และ ossification ของ adjacent ligament เช่น interspinous ligament

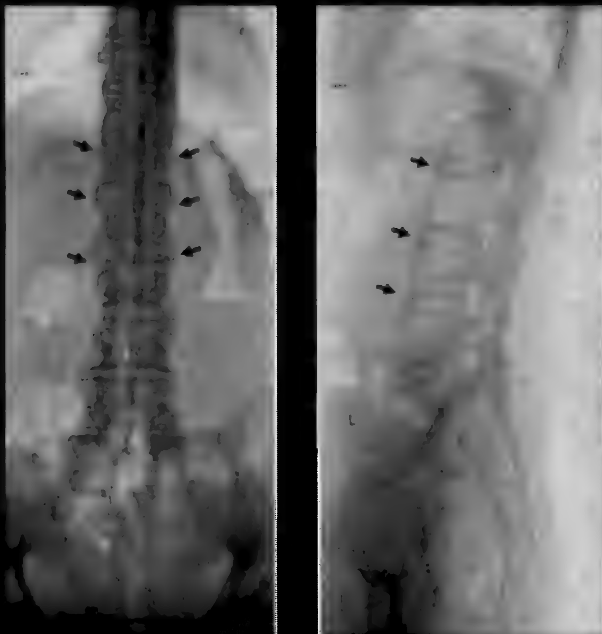
2. ภาพรังสีข้อสะโพกและกระดูกเชิงกราน

โดยทั่วไปให้ส่งตรวจ film pelvis ท่า anteroposterior (**ภาพที่ 55.7**) ก็เพียงพอ ยกเว้นว่าผลไม่ชัดเจนจึงส่งตรวจท่า sacroiliac joint (SI) view เพิ่มเติม ในการดูภาวะ sacroiliitis นั้นให้ประเมินเฉพาะส่วน 2 ใน 3 ด้านล่างของข้อเท่านั้น เนื่องจากข้อส่วนบนนั้นมี intra-articular ligament ยึดอยู่แน่นจนทำให้มองไม่เห็น joint space อยู่

แล้ว สิ่งที่ต้องดูในภาพรังสี ได้แก่

- **ข้อ sacroiliac** พบการเปลี่ยนแปลง 5 ระยะดัง **ตารางที่ 55.3**
- **ข้อสะโพก** พบลักษณะ symmetrical, uniform joint space narrowing, irregularity of the subchondral bone with subchondral sclerosis, osteophyte formation at the outer margin of the articular surface และในที่สุดจะเกิด bony ankylosis
- **Enthesitis** จะเห็นเป็นร่องรอยการอักเสบ (osteitis) เป็นเส้นบางๆ ฝอยๆ ที่เรียกว่า "fluffy periostitis" หรือ "whiskering" ร่วมกับมีการกร่อนของกระดูก (bony erosion) ตามมา ตำแหน่งที่พบบ่อย ได้แก่ ischial tuberosity, iliac crest, femoral trochanter และ pubic symphysis

ความเปลี่ยนแปลงที่ตรวจพบจากภาพรังสีของกระดูกสันหลังและข้อ sacroiliac ในกลุ่ม AS และ non-AS มีความแตกต่างกันดัง **ตารางที่ 55.4**

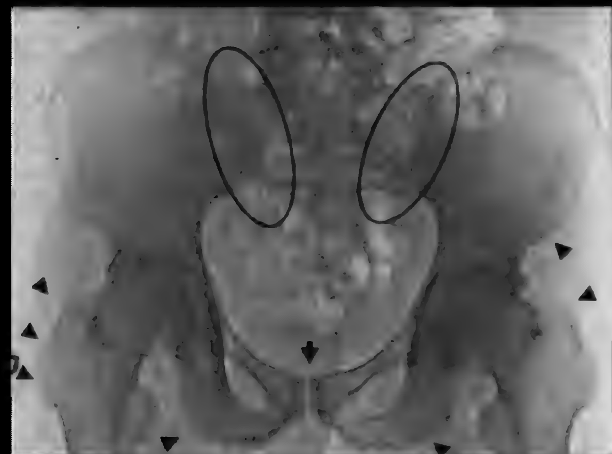


ภาพที่ 55.6 ภาพรังสีกระดูกสันหลังส่วน lumbar ในผู้ป่วย AS มีลักษณะที่เรียกว่า "bamboo spine", ลูกศรแสดง syndesmophyte

3. ภาพรังสีของมือและเท้า

ใน PsA (**ภาพที่ 55.8** และ **55.9**) พบลักษณะดังต่อไปนี้

- Asymmetrical joint involvement in hands and feet, predilection for DIP and PIP with relative sparing of MCP and MTP joints
- Marginal erosion with adjacent bone proliferation
- Lack of juxta-articular osteoporosis
- Acro-osteolysis (erosion of terminal phalangeal tufts)
- Arthritis mutilans (osteolysis of bones)
- Periarticular and shaft periostitis with ivory phalanx (whitening of phalange)
- Pencil-in-cup deformity
- Bony ankylosis



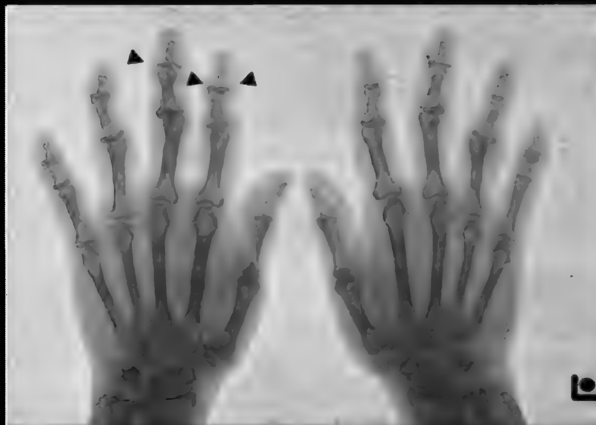
ภาพที่ 55.7 ภาพรังสีข้อสะโพกและกระดูกเชิงกรานในผู้ป่วย AS, หัวลูกศรหมายถึง periostitis และวงรีหมายถึง sacroiliitis ระยะที่ 4 (ankylosis)

ตารางที่ 55.3 ระยะความเปลี่ยนแปลงของข้อ sacroiliac

ระยะที่ 0	Normal joints with clear sacroiliac margins, uniform joint space, and no juxta-articular sclerosis
ระยะที่ 1	Suspicious change but no definite abnormality
ระยะที่ 2	Minimal blurring of the joint margin, juxta-articular sclerosis, decreased joint width, and erosive change
ระยะที่ 3	Moderate blurring of the joint margin, juxta-articular sclerosis, decreased joint width, and erosive change
ระยะที่ 4	Complete fusion or ankylosis of the joints with or without residual sclerosis

ตารางที่ 55.4 ภาพรังสีกระดูกสันหลังข้อ sacroiliac ในผู้ป่วย AS และ non-AS

	AS	Non- AS
Syndesmophyte		
Shape	Fine	Coarse
	Marginal to marginal	Non-marginal to marginal/non-marginal
Pattern	Symmetry	Asymmetry
	Ascending	Skip, random
Facet joint involvement	+++	+
Squaring of vertebrae	++	+
Osteitis pubis	++	+
Sacroilitis	Bilateral	Unilateral



ภาพที่ 55.8 ภาพรังสีมือของผู้ป่วย PsA พบมี DIP และ PIP joint involvement with relative sparing of MCP joint, ลูกศรหมายถึง marginal erosion with adjacent bone proliferation



ภาพที่ 55.9 ภาพรังสีเท้าของผู้ป่วย PsA พบมี periostitis ที่ talus และ calcaneus (ลูกศร)

ตารางที่ 55.5 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกลุ่ม SpA โดย ESSG

Inflammatory spinal pain or synovitis (asymmetrical or predominantly in the lower limbs)
One or more of the followings
• Positive family history of psoriasis
• Inflammatory bowel disease
• Enthesopathy
• Alternate buttock pain
• Sacroiliitis

- Periostitis at posterior and inferior aspect of calcaneus

การวินิจฉัย

ปัจจุบันการวินิจฉัยโรคกลุ่ม SpA มีหลายเกณฑ์วินิจฉัยแต่ที่ง่ายและนำไปใช้ในชีวิตจริงได้ดีคือเกณฑ์ของ European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) (**ตารางที่ 55.5**)[3] ส่วนการวินิจฉัย PsA นั้นใช้เกณฑ์ของ CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic Arthritis, **ตารางที่ 55.6**)[4]

การรักษา

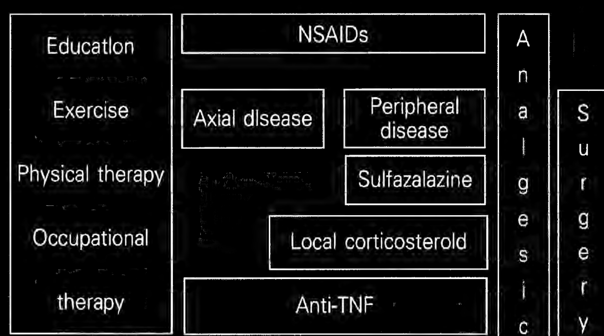
ประกอบด้วยการรักษาด้วยยา และไม่ใช้ยา (**ภาพที่ 55.10**)

1. การรักษาด้วยยา

1.1 ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drug หรือ NSAID) เป็น first line drug ที่ควรใช้รักษาอาการทางข้อ เนื่องจากยามี

ตารางที่ 55.6 เกณฑ์การวินิจฉัย PsA ของ CASPAR

Inflammatory musculoskeletal disease (joint, spine or entheseal) with ≥ 3 points of the following categories	
Evidence of psoriasis (either of 3)	• *Current:* psoriatic skin or scalp disease as judged by a dermatologist or rheumatologist* (score of 2) • *Personal history:* may be obtained from patient, family doctor, dermatologist or rheumatologist • *Family history:* in a 1st or 2nd-degree relative according to patient report
Psoriatic nail dystrophy	Typical psoriatic nail dystrophy including onycholysis, pitting and hyperkeratosis observed on current physical examination
Negative rheumatoid factor	by any method except latex, but preferably by ELISA or nephelometry, according to the local laboratory reference range
Dactylitis	• *Current:* swelling of an entire digit • *Personal history:* recorded by a rheumatologist
Radiological evidence of juxtaarticular new bone formation	Ill-defined ossification near joint margins (but excluding osteophytes formation) on plain X-rays of hand or foot



ภาพที่ 55.10 สรุปการรักษาโรค SpA ด้วยวิธีการต่างๆ[5]

ประสิทธิภาพดีในการลดอาการปวดและอักเสบของข้อกระดูกสันหลัง ข้อแขนขา รวมทั้งเส้นเอ็นอักเสบและ dactylitis

1.2 คอร์ติโคสเตียรอยด์ นิยมให้เป็นรูปฉีดเฉพาะที่ เช่น ฉีดเข้าข้อ หรือฉีดเข้าเยื่อหุ้มเส้นเอ็น

1.3 ยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) แบ่งเป็น 2 กลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์คือ

• *Non-biologic DMARD* ได้แก่ sulfazalazine ออกฤทธิ์ไม่จำเพาะจึงระงับการอักเสบของข้อได้หลายกลไก ใช้ได้ผลดีใน peripheral arthritis แต่ไม่ค่อยได้ผลใน spondylitis

• *Biologic DMARD* ได้แก่ anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) ได้แก่ etanercept และ infliximab anti-TNF มีประสิทธิภาพดีในการรักษาทั้ง peripheral arthritis, spondylitis, tendinitis, enthesitis, dactylitis และลดการทำลายของกระดูกและข้อ

2. การรักษาโดยไม่ใช้ยา

2.1 กายภาพบำบัด มีวัตถุประสงค์เพื่อ

• ลดอาการปวดข้อ เช่น การแช่น้ำอุ่น แช่พาราฟิน หรืออัลตราซาวนด์

• เพิ่มพิสัยการเคลื่อนไหวข้อ

• เพิ่มกำลังกล้ามเนื้อซึ่งมักจะอ่อนแรงเนื่องจากไม่ได้ใช้กล้ามเนื้อมานาน

• ป้องกันหรือลดภาวะข้อผิดรูปถาวร

2.2 การผ่าตัด ได้แก่ การผ่าตัดซ่อมเส้นเอ็น ข้อ และการเปลี่ยนข้อเทียม (arthroplasty) พิจารณาในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้ออักเสบเรื้อรังเป็นเวลานานจนกระทั่งข้อและเนื้อเยื่อใกล้เคียงถูกทำลายแล้ว เช่น ข้อเคลื่อนหลุด ข้อผิดรูปพิการอย่างถาวร หรือมีเส้นเอ็นขาด

หนังสืออ่านเพิ่มเติม

1. Kelly WN, et al. Textbook of rheumatology. 8th ed. WB Saunders Co; 2008.
2. Koopman WJ. Arthritis and allied conditions: A Textbook of Rheumatology. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

3. Oxford Textbook of Rheumatology. 3rd ed. London: Oxford University Press; 2004

เอกสารอ้างอิง

1. Davis JC Jr. Ankylosing spondylitis. Arthritis & Allied Conditions 2005;2:1319-34.
2. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 1973;3:55-78.
3. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum 1991;34:1218-27.
4. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006;54:2665-73.
5. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006;65:442-52.

56 Gout

วันรัชดา คัชมาตย์

นิยาม

เกาต์เป็นกลุ่มโรคที่เกิดจากภาวะกรดยูริกสูง (hyperuricemia) และมีการสะสมของผลึกยูริกในเนื้อเยื่อของร่างกาย ประกอบด้วยข้ออักเสบเกาต์ (gouty arthritis), tophaceous gout, นิ่วกรดยูริก (uric acid nephrolithiasis) และภาวะไตเสื่อมจากเกาต์ (gouty nephropathy)[1,2]

ภาวะกรดยูริกสูง (Hyperuricemia)

ภาวะกรดยูริกสูงคือ ระดับกรดยูริกในซีรั่มสูงเกินระดับที่โมโนโซเดียมยูเรตจะละลายในซีรั่มได้ที่อุณหภูมิร่างกาย ซึ่งก็คือมากกว่า 6.8 มก./ดล.[2] ภาวะกรดยูริกสูงพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 3-47 ขึ้นอยู่กับประชากรที่ศึกษา[3,4] ปัจจัยที่มีผลต่อระดับกรดยูริกในร่างกายได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก การทำงานของไต แอลกอฮอล์ ความดันโลหิตสูง และกรรมพันธุ์[5]

ข้ออักเสบเกาต์ (Gouty Arthritis)

ข้ออักเสบเกาต์ คือ ภาวะข้ออักเสบเฉียบพลันจากผลึกโมโนโซเดียมยูเรตที่สะสมในข้อกระตุ้นให้เกิดข้ออักเสบ มักเกิดในเพศชายอายุ 40 - 60 ปีหรือเพศหญิงหลังอายุ 60 ปี เกาต์ที่เกิดในคนอายุน้อยกว่า 25 ปีอาจเกิดจากภาวะขาดเอนไซม์ในพิวรีนเมตาบอลิซึมทำให้เกิดการสร้างพิวรีนมากกว่าปกติ (**ตารางที่ 56.1**), โรคไตที่ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ หรือการใช้ยา cyclosporine ซึ่งจะยับยั้งการขับกรดยูริกทางไต

พยาธิกำเนิด[1]

พิวรีนในร่างกายมาจาก 2 แหล่งคือ อาหาร และการสร้างขึ้นในร่างกาย กรดยูริกเป็นผลผลิตสุดท้ายของพิวรีนเมตาบอลิซึมที่ตับ (**ภาพที่ 56.1**) 2 ใน 3 ของกรดยูริกขับทางไต ที่เหลือถูกทำลายโดยแบคทีเรียในลำไส้

ร้อยละ 80-85 ของภาวะกรดยูริกสูงและเกาต์ชนิดปฐมภูมิ (primary gout) เกิดจากความบกพร่องในการขับยูริกของไตที่ proximal tubule ส่วนน้อยเกิดจากการสร้างกรดยูริกเพิ่มขึ้น ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ เพศชาย อายุมากกว่า 40 ปี น้ำหนักตัวเกิน ดื่มสุรา การทำงานของไตบกพร่อง และความดันโลหิตสูง ส่วนเกาต์ชนิดทุติยภูมิ (secondary gout) นั้นเกิดจาก 2 ภาวะ ได้แก่

1. ภาวะที่ทำให้การสร้างกรดยูริกเพิ่มขึ้น ได้แก่ แอลกอฮอล์ โรคที่มีการสร้างหรือทำลายเซลล์ในร่างกายอย่างรวดเร็ว เช่น ธาลัสซีเมีย, hemolytic anemia, psoriasis, myeloproliferative disorder และยาบางชนิด (**ตารางที่ 56.2**)

2. ภาวะที่ทำให้การขับกรดยูริกทางไตลดลง ได้แก่ ไตวาย, polycystic kidney disease, lead toxicity, แอลกอฮอล์ และยาบางชนิด (**ตารางที่ 56.2**) เป็นต้น

อาการและอาการแสดง[1,2,6]

1. Acute Gouty Attack

การปวดข้อครั้งแรกร้อยละ 85-90 จะปวดข้อเดียว

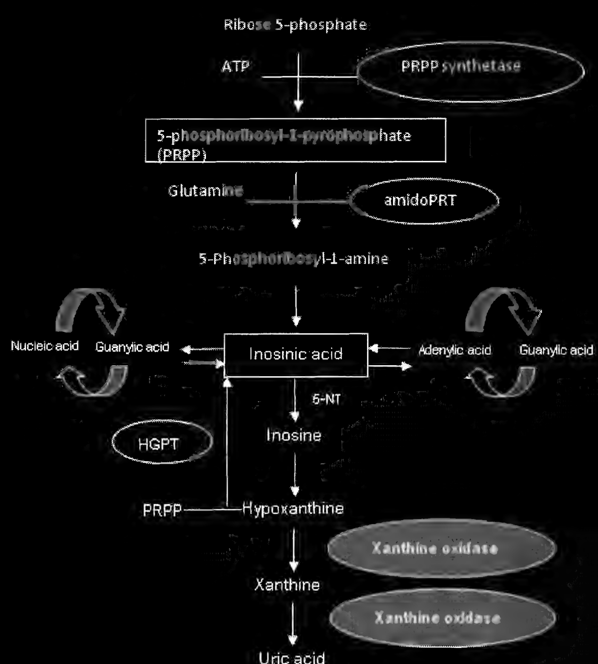
ตารางที่ 56.1 โรคเกาต์ชนิดกรรมพันธุ์

โรค	การถ่ายทอด	กลไกการเกิดยูริกสูง
HPRT deficiency (Lesch-Nyhan)	X-linked	HPRT deficiency increases PRPP
Increased PRPP synthetase	X-linked	Overactivity of PRPP synthetase
G6P deficiency (von Gierke's disease หรือ glycogen storage disease type I)	Autosomal recessive	Increased activity of amidoPRT, decreased renal excretion to acidemia

HPRT, hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase; PRPP, synthetase, phosphoribosy lpyrophosphate synthetase; amidoPRT, amidophosphoribosyl transferase

ตารางที่ 56.2 ยาที่ทำให้มีการสร้างกรดยูริกเพิ่มขึ้นและมีการขับทางไตลดลง

ยาที่ทำให้มีการสร้างกรดยูริกเพิ่มขึ้น	Ethanol
	Fructose
	Cytotoxic drugs
	Vitamin B_{12}
	Warfarin
ยาที่ทำให้มีการขับกรดยูริกทางไตลดลง	Ethanol
	Salicylates (<2 g/day)
	Cyclosporine
	Laxatives, diuretics
	Ethambutol, pyrazinamide
	Levodopa, angiotensin, vasopressin, nitroglycerin
	Nicotinic acid
	Methoxyflurane



PRPP synthetase, phosphoribosy lpyrophosphate synthetase; amidoPRT, amidophosphoribosyl transferase; HGPT, hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase; 5-NT, 5-nucleotidase.

ภาพที่ 56.1

มักเกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน (sudden, explosive onset) ปวดรุนแรงรวดเร็วจนปวดที่สุดภายใน 24 ชม. ข้อบวมแดงและกดเจ็บอย่างมาก อาการบวมแดงอาจมากจนเลยขอบเขตของข้อคล้ายกับ cellulitis มักไม่ค่อยมีอาการร่วมอื่นๆ เช่น ไข้ อ่อนเพลีย หรือเบื่ออาหารในการปวดข้อครั้งแรก ข้อที่พบบ่อยที่สุดคือข้อโคนนิ้วหัวแม่เท้าที่เรียกว่า “Podagra” รองลงมาได้แก่ ข้อหลังเท้า ข้อเท้า ส้นเท้า ข้อเข่า ข้อมือ ข้อนิ้วมือและข้อศอกตามลำดับ ปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดข้ออักเสบได้บ่อยได้แก่ ภาวะติดเชื้อ หลอดเลือดหัวใจอุดตัน โรคหลอดเลือดสมอง การผ่าตัด อุบัติเหตุ แอลกอฮอล์ และยาบางชนิด เช่น ethambutol, pyrazinamide, allopurinol ซึ่งเป็นปัจจัยที่ทำให้ระดับยูริกในเลือดมีการเปลี่ยนแปลง

2. Intercritical Gout

อาการปวดข้อจากเกาต์จะหายได้เองไม่ว่าจะรักษาหรือไม่ อาการปวดข้อมักเป็นนานประมาณ 5-7 วันแต่อาจหายเร็วหรือช้ากว่านี้ถ้ามีปัจจัยอื่นมาเกี่ยวข้อง เช่น ได้รับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์จะทำให้หายเร็วขึ้น แต่การบีบนวดหรือประคบจะหายช้าลง หลังจากข้ออักเสบทุเลาผิวหนังรอบๆ ข้ออาจมีการลอก หลังจากนั้นผู้ป่วยก็จะเข้าสู่ระยะ “intercritical gout” ซึ่งเป็นช่วงที่ผู้ป่วยปกติดีและไม่มีอาการและอาการแสดงของข้ออักเสบ

อาการปวดข้อมักกำเริบอีก (intermittent arthritis) ผู้ป่วยร้อยละ 62 จะมีอาการปวดข้อครั้งที่สองภายใน 1 ปีและกว่าร้อยละ 78 ภายใน 2 ปี โดยในช่วงปีแรกๆ อาการข้ออักเสบจะกำเริบนานๆ ครั้งและเป็นข้อเดียว ข้อที่อักเสบอาจเป็นข้อเดิมหรือย้ายไปปวดข้ออื่นๆ ก็ได้ ต่อมาอาการข้ออักเสบจะเป็นบ่อยขึ้นๆ และปวดทีละหลายๆ ข้อ อาการปวดจะรุนแรงขึ้นและเป็นนานขึ้น ผู้ป่วยมักมีไข้ อ่อนเพลียและเบื่ออาหารร่วมด้วย การ

อักเสบอาจเป็นที่โครงสร้างนอกข้อด้วย เช่น เอ็น (tendinitis) และถุงน้ำ (bursitis)

3. Chronic Tophaceous Gout

ถ้าผู้ป่วยไม่ได้รักษาภาวะกรดยูริกสูงในเลือด ผู้ป่วยจะเข้าสู่ระยะ chronic tophaceous gout กล่าวคือ ผู้ป่วยจะมีอาการปวดข้อตลอดเวลาและเป็นหลายข้อพร้อมๆ กัน ข้อเริ่มมีการผิดรูปและมีพิสัยการเคลื่อนไหวข้อลดลง ร่วมกับมีก้อน tophi เกิดขึ้นที่ใต้ผิวหนัง บริเวณที่พบก้อน tophi บ่อยได้แก่ บริเวณที่ถูกกระทบกระแทกบ่อย เช่น ข้อศอกส่วน distal ต่อ olecranon process, ใบหู, เข่า, เท้าโดยเฉพาะผิวหนังบริเวณที่ใกล้ข้อโคนนิ้วเท้าและเอ็นร้อยหวาย ก้อน tophi มักไม่ทำให้มีอาการเจ็บปวด แต่บางครั้งอาจจะมีการอักเสบทำให้มีอาการบวม แดง ร้อน และกดเจ็บที่ก้อนได้โดยเฉพาะในช่วงที่มีข้ออักเสบ ก้อน tophi อาจจะมีขนาดใหญ่มากจนกระทั่งเบียดดันข้อให้ผิดรูปหรือผุกร่อนได้ บางครั้งก้อน tophi อาจเบียดดัน จนผิวหนังแตกเป็นแผลทำให้เห็น tophi สีขาวขันคล้ายชอล์คไหลออกมาร่วมกับอาจมีการติดเชื้อแทรกซ้อนได้

การสืบค้น[1,2]

1. การตรวจน้ำไขข้อ

น้ำไขข้อในผู้ป่วยเกาต์จะพบมีเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นโดยทั่วไปมักมากกว่า 20,000 เซลล์/ลบ.มม. และส่วนใหญ่เป็นนิวโตรฟิล ซึ่งไม่จำเพาะกับภาวะนี้เพราะอาจพบได้ในภาวะข้อติดเชื้อเช่นกัน จะพบผลึกโมโนโซเดียมยูเรต โดยผลึกโมโนโซเดียมยูเรตเป็นผลึกรูปเข็ม (needle shape) เมื่อดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ และมีลักษณะ negative birefringence เมื่อดูด้วยกล้องโพลาไรท์ กล่าวคือสีของผลึกเป็นสีเหลืองเมื่อแกนของผลึกขนานกับแกนของผลึกในเครื่อง และสีผลึกเปลี่ยนไปเป็นสีฟ้าเมื่อแกนของผลึกตั้งฉากกับแกนของผลึกในเครื่อง ถ้านำ tophi มาตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ก็จะเห็นผลึกโมโนโซเดียมยูเรตจำนวนมากเช่นกัน การย้อมแกรมและเพาะเชื้อน้ำไขข้อจะช่วยวินิจฉัยแยกโรคกับภาวะข้อติดเชื้อได้

2. การตรวจ Acute Phase Reactant

ได้แก่ ESR หรือ C-reactive protein (CRP) จะสูงขึ้น แต่ไม่จำเพาะ จึงไม่ช่วยในการวินิจฉัย

3. การตรวจภาพรังสี

การตรวจภาพรังสีในขณะที่มีอาการปวดข้อเฉียบพลันมักไม่พบความผิดปกติยกเว้นอาจพบ soft tissue swelling ซึ่งไม่ช่วยในการวินิจฉัยโรคเกาต์แต่อาจช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะกระดูกหักได้ ส่วนผู้ป่วยเกาต์ที่เป็นๆ หายๆ มานาน อาจพบลักษณะที่เข้าได้กับภาวะ chronic tophaceous gout คือจะพบ soft tissue shadow, punch-out lesion with overhanging edge และ sclerotic border (**ภาพที่ 56.2**)

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรคที่แน่นอนคือ การตรวจพบผลึกโมโนโซเดียมยูเรตอยู่ภายในเม็ดเลือดขาว ซึ่งมีความไวร้อยละ 84 และความจำเพาะร้อยละ 100[7] ในกรณีที่ตรวจไม่พบผลึกโมโนโซเดียมยูเรตในน้ำไขข้อ หรือไม่สามารถตรวจน้ำไขข้อได้ เช่น ข้อที่อักเสบเป็นข้อขนาดเล็ก (เช่น ข้อโคนนิ้วเท้า) ทำให้ไม่สามารถเจาะน้ำไขข้อได้ อาจใช้ลักษณะต่อไปนี้ช่วยในการวินิจฉัย ได้แก่

1. ประวัติปวดข้อเดียวเฉียบพลัน เป็นๆ หายๆ (intermittent monoarthritis) โดยเฉพาะเป็นที่ข้อโคนนิ้วหัวแม่เท้า
2. ช่วงที่หายดีไม่มีอาการ



ภาพที่ 56.2 Chronic tophaceous gout แสดง soft tissue shadow, punch-out lesion with overhanging edge และ sclerotic border

3. ตอบสนองดีต่อ colchicine
4. มีกรดยูริกในเลือดสูง[6]

อย่างไรก็ดีการตรวจพบระดับกรดยูริกในเลือดปกติในผู้ป่วยที่มีอาการข้ออักเสบเฉียบพลันก็ไม่เป็นข้อคัดค้านการวินิจฉัยโรคเกาต์ เนื่องจากร้อยละ 40 ของผู้ป่วยเกาต์มีระดับกรดยูริกในเลือดปกติขณะมีข้ออักเสบ[6]

การรักษา

1. การรักษาข้ออักเสบเฉียบพลัน

1.1 Colchicine ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของนิวโตรฟิลที่ microtubule มีประสิทธิภาพดีในการรักษาอาการข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์และออกฤทธิ์เร็ว โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยเริ่มมีอาการมาไม่เกิน 24 ชม. ขนาดที่ใช้คือ 0.6 มก. วันละ 2-4 ครั้งหรือทุก 6-12 ชม.[8] ถ้าผู้ป่วยมีไตเสื่อมอาจจะต้องปรับลดขนาดยาลง ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ ปวดท้อง คลื่นไส้อาเจียน และท้องเสีย ถ้าผู้ป่วยเริ่มมีอาการทางเดินอาหารควรหยุดยาทันที[9]

1.2 ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) ชนิด non-selective หรือ COX2 inhibitor มีประสิทธิภาพในการรักษาเกาต์ใกล้เคียงกับ indomethacin[2] ควรเลือกยาที่มี half-life สั้นจะมีระดับยาถึง therapeutic level ได้เร็วและลดอาการปวดได้รวดเร็ว[1] แต่ต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร ตับ ไต หัวใจ และการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติด้วย

1.3 คอร์ติโคสเตียรอยด์ ควรใช้เมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนอง ไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยา หรือมีข้อห้ามในการใช้ยามาตรฐาน คือ colchicine และ NSAID เช่น มีแผลในกระเพาะอาหาร หรือ ไตวาย คอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ใช้ในการรักษาเกาต์มีทั้งรูปรับประทาน ฉีดเข้าข้อ (intraarticular) และฉีดเข้ากล้าม (**ตารางที่ 56.3**) การฉีดยาเข้าข้อสามารถนำมาใช้ในกรณีที่มีการอักเสบเพียงข้อเดียวและเป็นข้อขนาดใหญ่ที่ฉีดยาเข้าข้อได้ เช่น ข้อเท้า ข้อเข่า โดยผู้ป่วยต้องไม่มีข้อห้าม เช่น สงสัยมีข้ออักเสบติดเชื้อร่วมด้วย หรือมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ส่วนรูปรับประทานหรือฉีดเข้ากล้ามนั้นควรใช้ในกรณีที่จำเป็นจริงๆ เช่น ไม่สามารถใช้ยา colchicine, NSAID รวมทั้งสเตียรอยด์ฉีดเข้าข้อได้ เนื่องจากมักกลับซ้ำทันทีที่มีการลดขนาดหรือหยุดยา (rebound attack) ***ภาพที่ 3*** แสดงขั้นตอนการพิจารณาบริหารยารักษาภาวะข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์

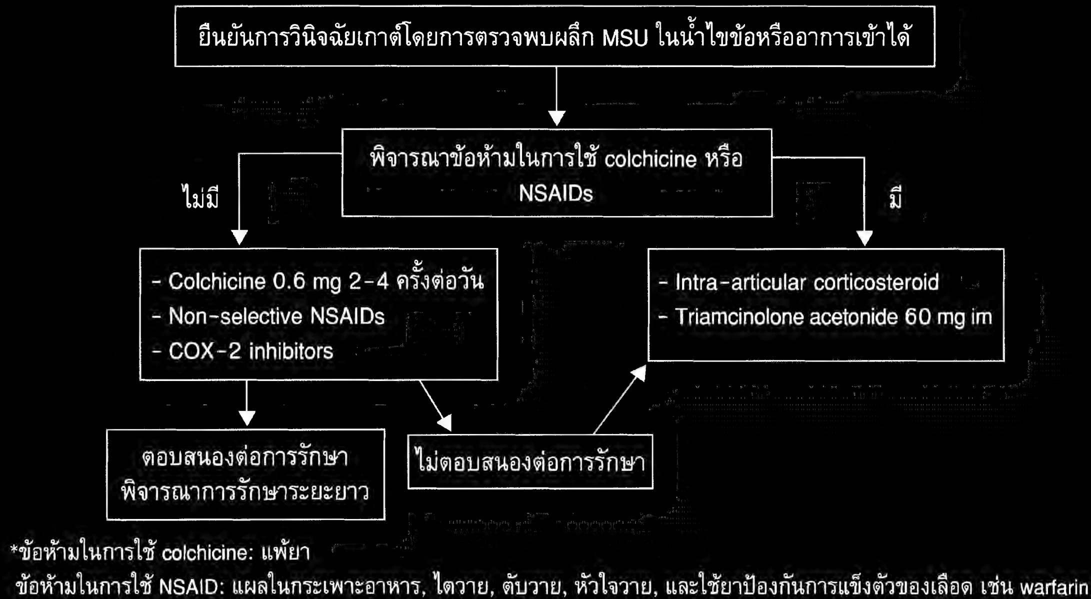
2. การป้องกันข้ออักเสบกำเริบ

Colchicine สามารถป้องกันข้ออักเสบกำเริบได้ถึงร้อยละ 85[10] โดยขนาดยาที่ใช้คือ วันละ 0.6-1.2 มก. อย่างไรก็ดีการใช้ colchicine ระยะยาวอาจเกิดผลข้างเคียงที่สำคัญคือ reversible axonal neuromyopathy[11] ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมี proximal muscle weakness โดยอาจจะมีอาการชาหรือปวดปลายประสาทร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจพบระดับ CPK สูงขึ้น ซึ่งพบบ่อยในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่ต้องใช้ยาขับปัสสาวะ เช่น ความดันโลหิตสูง, โรคไต หรือโรคตับ อาการกล้ามเนื้ออักเสบอาจเป็นรุนแรงถึงขั้น rhabdomyolysis ได้ในผู้ป่วยที่ได้รับ colchicine ร่วมกับยากลุ่ม statin หรือ cyclosporine[12] ดังนั้นในผู้ป่วยสูงอายุหรือไตเสื่อมควรลดขนาด colchicine ลง เช่น 0.6 มก. ทุก 3 วัน[13] ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ colchicine ระยะยาวได้ ให้ใช้ NSAID ขนาดต่ำ เช่น indomethacin วันละ 25-50 มก. หรือ naproxen วันละ 250 มก.[14]

ผู้ป่วยควรจะใช้ colchicine หรือ NSAID ป้องกันข้ออักเสบกำเริบจนกระทั่งสามารถควบคุมระดับกรดยูริกในเลือดให้อยู่ในระดับปกติร่วมกับไม่มีอาการปวดข้ออย่างน้อย 3-6 เดือน อย่างไรก็ดีเมื่อผู้ป่วยหยุดใช้ colchi-

ตารางที่ 56.3 ชนิด ขนาดยา รูปแบบการบริหาร และระยะเวลาการใช้ยากลุ่มสเตียรอยด์ที่เหมาะสมสำหรับข้ออักเสบเกาต์

ยา	ขนาดยา	การบริหารยา	ระยะเวลาการใช้ยา
Triamcinolone acetonide	60 มก.	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ	ครั้งเดียว ถ้าอาการไม่ดีขึ้นสามารถให้ซ้ำได้ใน 48 ชม.
	60-120 มก. ขึ้นอยู่กับขนาดของข้อ	ฉีดเข้าข้อ	ครั้งเดียว
Prednisolone	20- 50 มก. แล้วค่อยๆ ลดขนาดยา	รับประทาน	3-20 วัน (เฉลี่ย 10 วัน)



ภาพที่ 56.3 ขั้นตอนการพิจารณาบริหารยารักษาข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์

cine หรือ NSAID แล้วอาจมีข้ออักเสบกำเริบได้อีก แพทย์จึงควรแนะนำวิธีปฏิบัติตัวแก่ผู้ป่วยเมื่อมีอาการข้ออักเสบกำเริบขึ้นอีก สิ่งที่ต้องระวังในการให้ยาป้องกันข้ออักเสบคือ การให้ colchicine หรือ NSAID เป็นแค่การป้องกันอาการปวดข้อแต่มิได้ป้องกันการสะสมของกรดยูริกในอวัยวะต่างๆ ดังนั้นการใช้ colchicine หรือ NSAID ในระยะยาวต้องให้ร่วมกับการรักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูงด้วยเสมอ การใช้ colchicine หรือ NSAID ระยะยาวโดยมิได้รักษาภาวะกรดยูริกสูงจะเกิดผลเสียคือทำให้ผู้ป่วยมีไตวายหรือมีก้อน tophi โดยไม่มีสัญญาณเตือน คืออาการปวดข้อล่วงหน้า

3. การป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากกรดยูริกสะสมตามอวัยวะต่าง ๆ

ได้แก่ การลดระดับกรดยูริกในเลือดให้อยู่ในระดับที่กรดยูริกสามารถละลายในซีรั่มได้ที่อุณหภูมิร่างกายคือ 6.8 มก./ดล. ซึ่งสามารถทำได้โดย 1. ลดน้ำหนักตัวให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ 2. กำจัดปัจจัยที่ทำให้กรดยูริกสูง ได้แก่ งดแอลกอฮอล์ งดยาที่ทำให้กรดยูริกสูง เช่น ยาขับปัสสาวะ หรือ cyclosporine และ 3. ใช้ยาลดกรดยูริก

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยาลดกรดยูริก ได้แก่ มีข้ออักเสบกำเริบบ่อย (โดยทั่วไปคือ ข้ออักเสบกำเริบมากกว่า 3 ครั้ง/ปี), มีก้อน tophi หรือมีนิ่วทางเดินปัสสาวะ เป้าหมายในการรักษาคือ ลดระดับกรดยูริกในเลือดให้อยู่ระหว่าง 5-6 มก./ดล. เนื่องจากเป็นระดับที่ต่ำกว่าระดับที่กรดยูริกสามารถละลายในซีรั่มได้พอสมควร ทำให้แม้ค่ากรดยูริกจะแกว่งก็น่าจะไม่เกิน 6.8 มก./ดล. ยูริกจึงไม่สะสมในเนื้อเยื่อเพิ่ม และเป็นการป้องกันการใช้ยาขนาดสูงเกินความจำเป็น[2]

ไม่ควรเริ่มยาลดกรดยูริกขณะที่ผู้ป่วยยังมีข้ออักเสบเฉียบพลันเพราะจะทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดแกว่ง ทำให้ข้ออักเสบหายช้าหรือกำเริบซ้ำ จึงควรเริ่มยาลดกรดยูริกเมื่อผู้ป่วยหายข้ออักเสบแล้วอย่างน้อย 2 สัปดาห์ และควรให้พร้อม colchicine หรือ NSAID เพื่อป้องกันข้ออักเสบกำเริบเมื่อระดับของกรดยูริกในเลือดลดลงอย่างรวดเร็ว[1]

ยาลดกรดยูริกมี 2 กลุ่มคือ xanthine oxidase inhibitor และ uricosuric agent

1. Xanthine oxidase inhibitor ได้แก่ allopurinol และ oxypurinol ยับยั้งการสร้างกรดยูริกโดยยับยั้งเอนไซม์ xanthine oxidase ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน hypoxanthine เป็น xanthine และ xanthine เป็นกรดยูริก เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงและนิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย เหมาะสำหรับผู้ที่ไตขับกรดยูริกมากกว่า 800 มก./วัน มีนิ่วที่ไตและผู้ป่วยที่มีก้อน tophi การยับยั้งการสร้างกรดยูริกจึงมีข้อดีคือช่วยลดภาระการขับกรดยูริกที่ไต สามารถใช้ได้ผลในผู้ป่วยที่มีไตเสื่อม แต่ควรลดขนาดยาเพื่อป้องกันผลข้างเคียงและการแพ้ยา

2. Uricosuric agent ได้แก่ probenecid, sulfinpyrazone และ benzbromarone เป็นยาที่ออกฤทธิ์เพิ่ม

การขับกรดยูริกทางไต ผู้ที่เหมาะสมที่จะใช้ยากลุ่มนี้คือ

- อายุน้อยกว่า 60 ปี
- มีการทำงานของไตปกติ (creatinine clearance มากกว่า 80 มล./นาที)
- ไตขับกรดยูริกน้อยกว่า 800 มก./วัน
- ไม่เป็นนิ่วที่ไต

ยากลุ่มนี้จะใช้ได้ผลในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ ยกเว้น benzbromarone ที่ใช้ได้ผลแม้ผู้ป่วยมีไตเสื่อมเล็กน้อยคือ มีระดับ creatinine ไม่เกิน 2 มก./ดล.

ภาวะแทรกซ้อน[1,2]

1. Urate nephropathy หรือ Gouty nephropathy

ผลึกโมโนโซเดียมยูเรตอาจสะสมที่ไต เกิดพยาธิสภาพเป็น giant-cell inflammatory reaction ที่บริเวณ interstitium, medulla และ pyramid ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะของภาวะนี้ ส่งผลให้ไตเสื่อมได้ โดยไตเสื่อมจะเป็นไปอย่างช้าๆ พบ proteinuria ร้อยละ 15-20 แต่ภาวะไตเสื่อมในผู้ป่วยเกาต์อาจเกิดจากปัจจัยร่วมอื่นๆ ได้แก่ การใช้ยา NSAID, ความดันโลหิตสูง หรือเบาหวาน เป็นต้น

2. Uric acid nephrolithiasis

นิ่วทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยเกาต์พบได้ประมาณร้อยละ 10-42 โดยเป็นนิ่วกรดยูริกถึงร้อยละ 84 ส่วนที่เหลือเป็นนิ่วที่จาก calcium oxalate (ร้อยละ 8), calcium phosphate (ร้อยละ 4) และ mixed stone (ร้อยละ 4) เชื่อว่านิ่วเหล่านี้มีกรดยูริกเป็นแกน นิ่วกรดยูริกมักไม่ทึบรังสี แต่ถ้าเป็นนิ่วชนิดอื่นที่มีกรดยูริกเป็นแกนก็อาจทึบรังสีได้ ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดนิ่วกรดยูริกคือ ระดับยูริก และความเป็นกรดในปัสสาวะสูง ผู้ป่วยเหล่านี้มักขับกรดยูริกในปัสสาวะมากกว่า 1,100 มก./วัน

หนังสืออ่านเพิ่มเติม

1. Kelly WN, et al. Textbook of rheumatology. 8th ed. W.B. Saunders Co; 2008.
2. Koopman WJ, Arthritis and allied conditions: A Textbook of Rheumatology. 15th ed. Lea & Fabiger; 2005.
3. Oxford Textbook of Rheumatology. 3rd ed. London: Oxford University Press; 2004

เอกสารอ้างอิง

1. Rosenthal AK. Crystal arthropathies: Gout. In: Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Glass D, Breedveld FC, editors. Oxford Textbook of Rheumatology. Volume 2. 3rd ed. London: Oxford University Press; 2004
2. Wortmann RL. Chapter 87: Gout and Hyperuricemia. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sergen JS, editors. Kelly's Textbook of Rheumatology. Volume 2. 8th ed. Philadelphia: W.B Saunders Co; 2008.
3. Currie W. Prevalence and incidence of the diagnosis of gout in Great Britain. Ann Rheum Dis 1979;38:101.
4. Klemp PSS, Castle B, Robertson M. Gout is on the increase in New Zealand. Ann Rheum Dis 1997;56:22.
5. Mikuls TR, Saag KG. New insights into gout epidemiology. Curr Opin Rheumatol 2006;18:199.
6. Becker MA, Jolly M. Chapter 113: Clinical gout and the pathogenesis of hyperuricemia In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. Arthritis & Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology. Volume 2. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
7. Wallace SL, Robinson H, Masi AT. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthritis Rheum 1977;20:895-900.
8. Kim KY, Schumacher H, Hunsche E, et al. A literature review of the epidemiology and treatment of acute gout. Clin Ther 2003;25:1593.
9. Iacobuzio-Donahue CA, Lee EL, Abraham SC, et al. Colchicine toxicity: Distinct morphologic findings in gastrointestinal biopsies. Am J Surg Pathol 2001;25:1067.
10. Yu TF, Gutman AB. Efficacy of colchicine prophylaxis: Prevention of recurrent gouty arthritis over a mean period of five years in 208 gouty subjects. Ann Intern Med 1961; 55:179.
11. Kunck RW, Duncan G, Watson D, et al. Colchicine myopathy and neuropathy. N Engl J Med 1987;316:1562.
12. Chattopadhyay I SH, Routledge PA, et al. Colchicine induced rhabdomyolysis. Postgrad Med J 2001;77:191.
13. Terkeltaub RA. Chapter 115: Pathogenesis and treatment of crystal-induced inflammation. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. Arthritis & Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology. Volume 2. 15th ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
14. Fam AG. Difficult gout and new approaches for control of hyperuricemia in the allopurinol-allergic patient. Curr Rheum Rep 2001; 3:29.

57 CPPD-induced Arthritis

วันรัชดา คัชมาตย์

ข้ออักเสบจากผลึก calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD-induced arthritis) เกิดจากการมีผลึก CPPD ไปตกตะกอนในข้อและกระตุ้นให้ข้ออักเสบ เป็น crystal-induced arthritis ที่พบบ่อยเป็นอันดับสองรองจากเกาต์ สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดคือ สูงอายุ และสาเหตุอื่นๆ (**ตารางที่ 57.1**) นอกจากนี้ยังมีรายงานในผู้ป่วยที่ได้ยา tacrolimus, pamidronate, G-CSF และ hyaluronan ฉีดเข้าข้อ

อาการและอาการแสดง

แบ่งเป็นกลุ่มใหญ่ๆ ได้ 6 กลุ่ม (**ตารางที่ 57.2**)

Type A Pseudogout

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการคล้ายผู้ป่วยเกาต์ กล่าวคือมีอาการปวดข้อเฉียบพลัน ข้อบวม แดง ร้อนชัดเจน และมีน้ำไขข้อเพิ่มขึ้น ส่วนใหญ่เป็นนาน 1 วันถึง 4 สัปดาห์และหายเองได้ ช่วงที่ไม่มีข้ออักเสบ ผู้ป่วยจะไม่ปวดข้อ มักอักเสบเพียงข้อเดียว ข้อเข่าพบบ่อยที่สุด พบมากในเพศชาย อายุมากกว่า 60 ปี ปัจจัยกระตุ้นให้ข้ออักเสบกำเริบได้แก่ ภยันตรายที่ข้อ ความเจ็บป่วยเฉียบพลัน เช่น โรคหลอดเลือดสมอง โรคหัวใจขาดเลือด หลังผ่าตัด โดยเฉพาะการผ่าตัด parathyroidectomy

ลักษณะที่ไม่เหมือนเกาต์ คือ อาการปวดข้อมักจะไม่รุนแรงที่สุดภายใน 24 ชม. หลังปวด การอักเสบมักรุนแรงน้อยกว่า และตอบสนองต่อ colchicine ไม่ดีเหมือนเกาต์

Type B Pseudorheumatoid Arthritis

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีอาการคล้ายผู้ป่วย rheumatoid arthritis (RA) กล่าวคือ มีอาการปวดข้อหลายๆ ข้อ เป็นเรื้อรังเป็นเดือน มักเป็นที่ข้อใหญ่ เช่น ข้อมือ ศอก ไหล่ เข่า และข้อเท้า นอกจากนี้อาจมีไข้ต่ำๆ อ่อนเพลีย และ morning stiffness คล้าย RA ตรวจร่างกายอาจพบ synovial thickening จากการมี synovitis

ลักษณะที่ไม่เหมือน RA คือ อายุที่เริ่มเป็นมักสูงกว่ามาก ข้อที่เป็นมัก asymmetry และเป็นข้อขนาดใหญ่ ผู้ป่วยมักมีข้ออักเสบกำเริบเป็นๆ หายๆ คล้ายเกาต์ ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะของ crystal-induced arthritis นอกจากนี้ภาพรังสีของมือและเท้าพบลักษณะ asymmetric disease, retained bone density, prominent osteophytes,

ตารางที่ 57.1 สาเหตุหรือโรคร่วมที่พบในผู้ป่วย CPPD-induced arthritis

High prevalence	Moderate prevalence	Low prevalence
Aging	Hyperparathyroidism	X-linked hypophosphatemic rickets
Complication of OA	Dialysis-dependent renal failure	Familiar hypocalciuric hypercalcemia
Long-term consequence of joint trauma or surgery	Hemochromatosis	Wilson's disease
	Hypomagnesemia	Hemosiderosis
		Hypophosphatasia
		Ochronosis
		Hypothyroidism
		Gout
		Neuropathic joints
		Amyloidosis

ตารางที่ 57.2 อาการและอาการแสดงของ CPPD-induced arthritis

ชนิด	ลักษณะทางคลินิก	ความชุก (ร้อยละ)
A	Pseudogout	20
B	Pseudorheumatoid arthritis	5
C	Pseudoosteoarthritis with inflammation	25
D	Pseudoosteoarthritis without inflammation	25
E	Lanthanic (asymptomatic) CPPD crystal deposition	พบบ่อยที่สุด
F	Pseudoneuropathic joints	พบน้อยที่สุด

well-corticated cysts และพบ erosions น้อย

Type C และ D Pseudoosteoarthritis with/without Inflammation

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักเป็นผู้หญิงและมีข้อเสื่อมอย่างรุนแรง ข้อที่พบบ่อย ได้แก่ ข้อเข่า ตามมาด้วยข้อมือ ข้อ metacarpophalangeal ข้อสะโพก ข้อกระดูกสันหลัง ไหล่ ศอก และข้อเท้าตามลำดับ มัก symmetry แต่มีข้างหนึ่งเป็นมากกว่าอีกข้างหนึ่งโดยเฉพาะข้อที่เคยบาดเจ็บมาก่อน ข้อมักผิดรูปแบบ flexion deformity นอกจากนี้ใน type C นั้นผู้ป่วยมักมีลักษณะของ crystal-induced arthritis คือ อักเสบเป็นๆ หายๆ คล้ายเกาต์ แต่มีลักษณะต่างจาก osteoarthritis (OA) คือ ข้อที่พบบ่อยจะไม่ใช่ข้อที่รับน้ำหนัก (weight bearing joint) เหมือนที่พบใน OA เช่น ข้อมือ ข้อโคนนิ้วมือ ไหล่ ศอก

Type E Lanthanic (Asymptomatic) CPPD Crystal Deposition

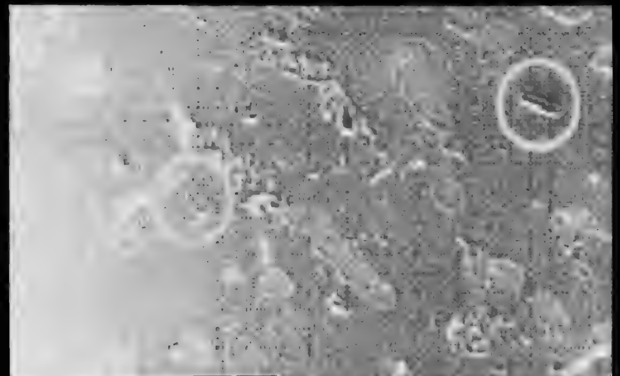
อาจเป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด เนื่องจากผลึก CPPD ที่ตรวจพบจากภาพรังสีนั้นส่วนใหญ่ผู้ป่วยไม่มีอาการ

Type F Pseudoneuropathic Joint

ผู้ป่วยกลุ่มนี้พบได้น้อยมาก ผู้ป่วยจะมีข้อผิดรูปและถูกทำลายอย่างรุนแรง ภาพรังสีข้อมีลักษณะเหมือน neuropathic joint แต่ผู้ป่วยเหล่านี้ตรวจไม่พบความผิดปกติของระบบประสาท ร่วมกับน้ำไขข้อมีสีแดงคล้ายเลือด (serosanguinous) และตรวจพบผลึก CPPD

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. การตรวจน้ำไขข้อ มีลักษณะขุ่นหรือบางครั้งอาจมีสีคล้ายเลือด จำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มมาก คือ

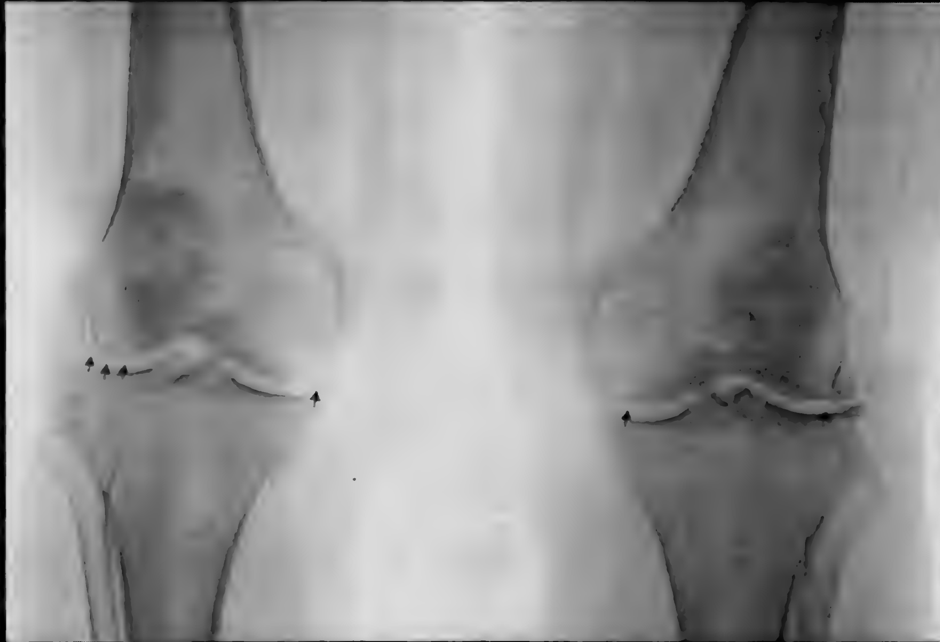


ภาพที่ 57.1 ผลึก CPPD จากน้ำไขข้อรูปเห็นเป็นรูปแท่ง (rod) หรือสี่เหลี่ยมจตุรัส (rhomboid)

เม็ดเลือดขาวมากกว่า 1,000 เซลล์/ลบ.มม. และพบนิวโตรฟิลเพิ่มมากขึ้นถึงร้อยละ 90 นอกจากนี้อาจพบผลึกรูปแท่ง (rod) หรือสี่เหลี่ยมจตุรัส (rhomboid) ด้วยกล้องจุลทรรศน์ (**ภาพที่ 57.1**) และมีลักษณะ positive birefringence ด้วยกล้องโพลาไรท์ กล่าวคือสีของผลึกเป็นสีฟ้าเมื่อแกนของผลึกขนานกับแกนของผลึกในเครื่อง และเปลี่ยนเป็นสีเหลืองเมื่อแกนของผลึกตั้งฉากกับแกนของผลึกในเครื่อง

2. การตรวจภาพรังสี พบการสะสมของผลึก CPPD ใน fibrocartilaginous structure, hyaline (articular) cartilage, ligament และ joint capsule โดยเห็นเป็น

- Punctate หรือ linear radiodensity ที่ miniscus ของข้อเข่า (**ภาพที่ 57.2**)
- Miliary radiodensity ที่ articular disc ของข้อ distal radioulnar (**ภาพที่ 57.3**), symphysis pubis, ข้อไหล่บริเวณ glenoid และ acetabular labra, annulus fibrosus ของ intervertebral disc และข้อ sternoclavicular
- Opaque line จางๆ กระจายตามแนว joint capsule หรือ ligament ที่ข้อศอก ไหล่ สะโพกและเข่า (**ภาพ**



ภาพที่ 57.2 Linear radiodensity (ลูกศร) ที่ meniscus ของข้อเข่า

ที่ 57.4)

นอกจากนี้มักพบลักษณะ OA อย่างรุนแรง ได้แก่ joint space แคบลง, subchondral cyst และ osteophyte ขนาดใหญ่ และยังอาจพบ bone และ cartilage fragmentation แตกกระจายในข้อ

ดังนั้นในกรณีที่สงสัย CPPD-induced arthritis ควรส่งภาพรังสีท่า AP ของข้อเข่า ท่า AP ของ pelvis และท่า PA ของข้อมือ ถ้าตรวจทั้ง 3 ตำแหน่งนี้แล้วไม่พบลักษณะของ CPPD การตรวจเพิ่มที่อื่นมักไม่มีประโยชน์

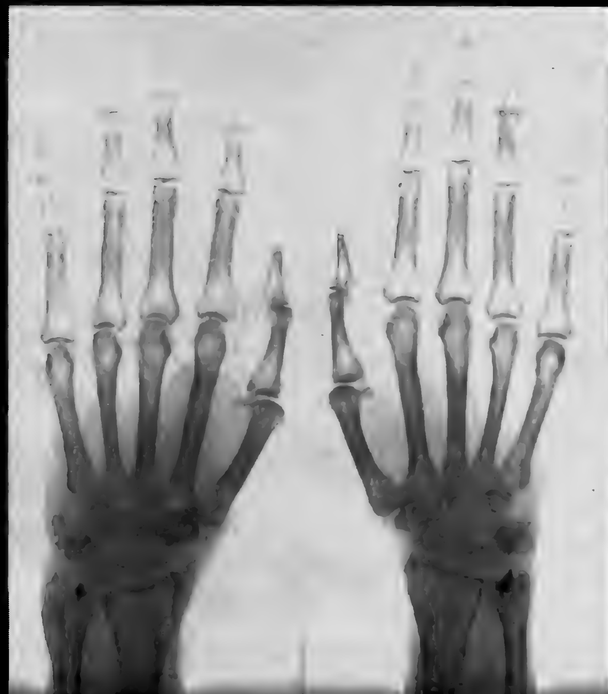
การวินิจฉัย

1. ตรวจพบผลึก CPPD ในน้ำไขข้อด้วยกล้องจุลทรรศน์หรือกล้องโพราไลท์ และ/หรือ

2. ตรวจพบการสะสมของผลึก CPPD จากภาพรังสีข้อ

3. ตรวจโรคร่วมอื่นที่อาจเป็นสาเหตุของภาวะนี้

การศึกษาที่ผ่านมาพบเพียง 2 ภาวะ ได้แก่ อายุมากและข้อที่เคยบาดเจ็บจากการผ่าตัดเท่านั้นที่เกี่ยวข้องกับ CPPD-induced arthritis สาเหตุอื่นๆ มีรายงานประปราย ดังนั้นให้พิจารณาตรวจหาสาเหตุเพิ่มเติมเฉพาะผู้ป่วยที่มี CPPD-induced arthritis แต่อายุน้อยกว่า 60 ปี โดยส่งตรวจระดับแคลเซียม ฟอสฟอรัส แมกนีเซียม alkaline phosphatase, ferritin, TIBC และไทรอยด์

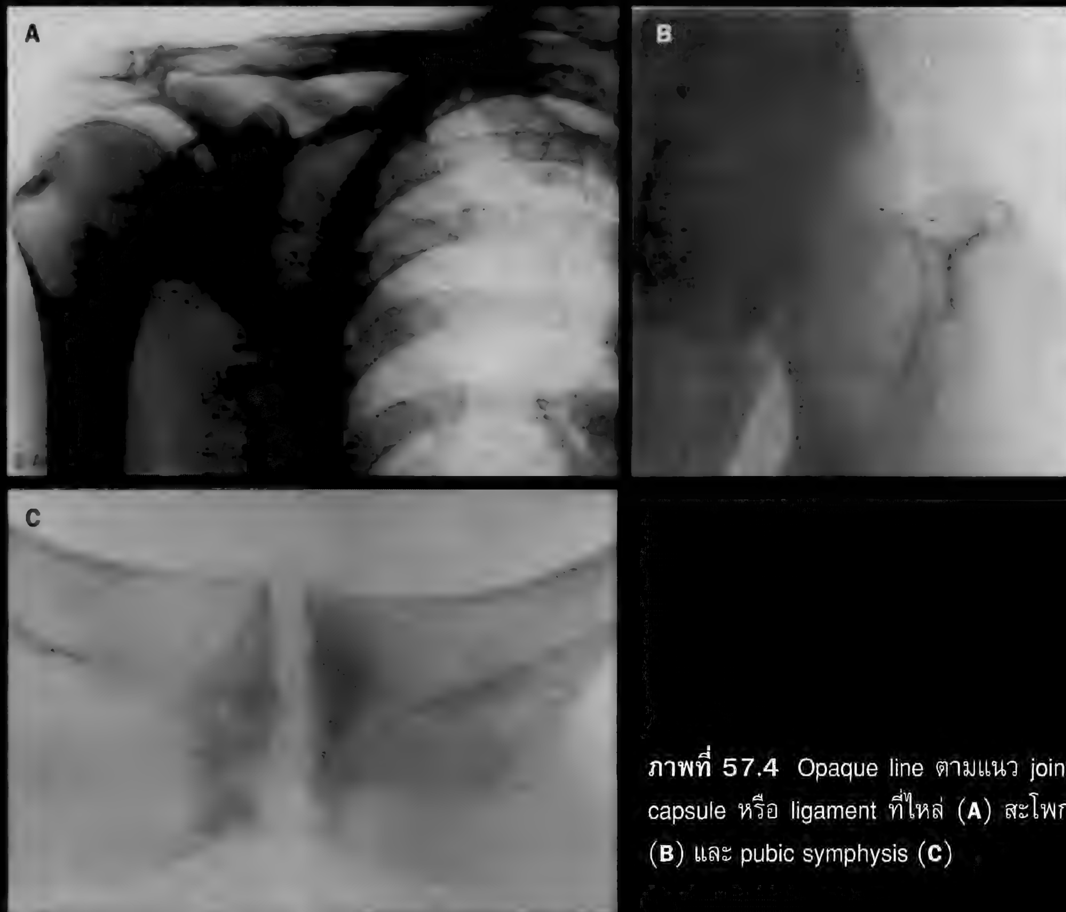


ภาพที่ 57.3 Miliary radiodensity (ลูกศร) ที่ articular disc ของ distal radioulnar joint

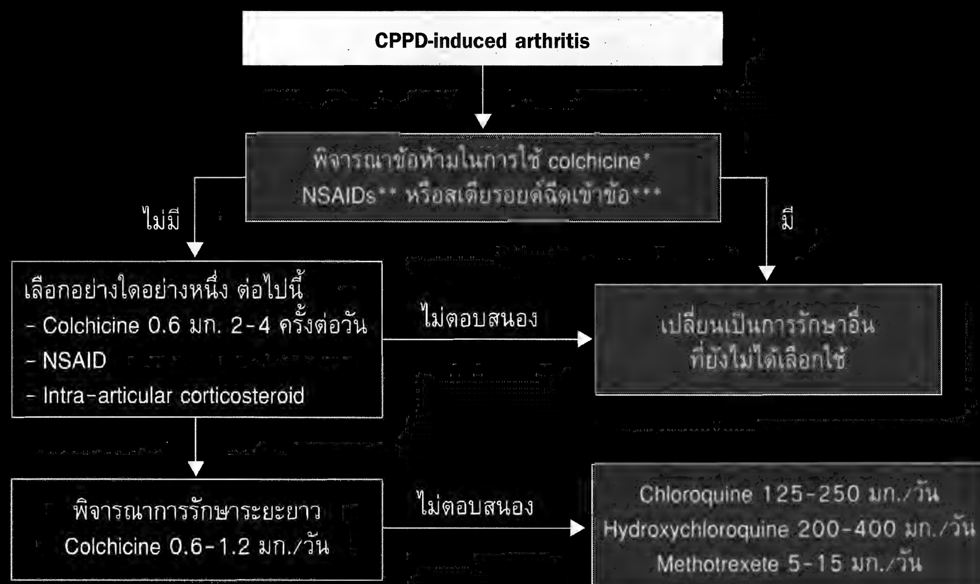
การรักษา

ประกอบด้วยการรักษาข้ออักเสบเฉียบพลัน และการป้องกันข้ออักเสบกำเริบ (**ภาพที่ 57.5**)

1. **การรักษาข้ออักเสบเฉียบพลัน** ได้แก่ การใช้



ภาพที่ 57.4 Opaque line ตามแนว joint capsule หรือ ligament ที่ไหล่ (**A**) สะโพก (**B**) และ pubic symphysis (**C**)



* ข้อห้ามใช้ colchicine: แพ้ยา

** ข้อห้ามใช้ NSAIDs: แผลในกระเพาะอาหาร, ไตวาย, ตับวาย, หัวใจวาย, และใช้ยาป้องกันเลือดแข็งตัว เช่น warfarin

*** ข้อห้ามใช้สเตียรอยด์ฉีดเข้าข้อ: ภาวะเลือดออกง่าย ติดเชื้อในร่างกายหรือติดเชื้อที่ผิวหนังบริเวณข้อที่ต้องการฉีดยา

ภาพที่ 57.5 การพิจารณาบริหารยารักษา CPPD-induced arthritis

ยา colchicine, ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์, สเตียรอยด์ฉีดเข้าข้อ, ยาแก้ปวด เช่น tramadol, acetamenophen with codiene พบว่าการตอบสนองต่อ colchicine มักไม่ดีเท่าโรคเกาต์ การพักใช้ข้อและการดูดระบายน้ำไขข้อร่วมกับการใช้ยาจะทำให้การรักษามีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น

2. การป้องกันข้ออักเสบกำเริบ ได้แก่ colchicine ขนาดต่ำกว่าขนาดรักษาข้ออักเสบเฉียบพลัน ยาต้านมาลาเรีย (chlororquine หรือ hydroxychloroquine) และ methotrexate ขนาดต่ำ ซึ่งสามารถรักษา CPPD-induced arthritis กลุ่ม pseudorheumatoid arthritis ด้วย

หนังสืออ่านเพิ่มเติม

1. Kelly WN, et al. Textbook of rheumatology. 8th ed. W.B. Saunders Co; 2008.
2. Koopman WJ. Arthritis and allied conditions: A Textbook of Rheumatology. 15th ed. Lea & Fabiger; 2005.
3. Oxford Textbook of Rheumatology. 3rd ed. London: Oxford University Press; 2004.

58 Septic Arthritis

วันรัชดา คัชมาตย์

บทนำ

โรคข้ออักเสบติดเชื้อ (septic arthritis) ที่เกิดจากแบคทีเรียเป็นภาวะฉุกเฉินที่ต้องวินิจฉัยและรักษาอย่างรวดเร็วมิฉะนั้นผู้ป่วยอาจเกิดทุพพลภาพ พิการ หรือเสียชีวิตได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว สูงอายุ เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis, RA) และผู้ป่วยที่ใส่ข้อเทียม โดยมีอุบัติการณ์อยู่ระหว่าง 2 ถึง 5 ต่อ 100,000 ต่อปีในประชากรทั่วไป, 28 ถึง 38 ต่อ 100,000 ต่อปี ในผู้ป่วย RA และ 40 ถึง 68 ต่อ 100,000 ต่อปีในผู้ป่วยที่ใส่ข้อเทียม[1,2]

พยาธิกำเนิด

เชื้อโรคเข้าสู่ข้อได้ 3 ทาง คือ 1) กระจายมาตามกระแสเลือด 2) ผ่านผิวหนังโดยตรง และ 3) กระจายมาจากแหล่งติดเชื้อใกล้เคียง

1. กระจายมาตามกระแสเลือด เป็นทางที่พบบ่อยที่สุด เนื่องจากข้อมีหลอดเลือดไปเลี้ยงมากและเยื่อหุ้มข้อไม่มี basement membrane ที่จะป้องกันมิให้เชื้อแบคทีเรียกระจายเข้าข้อทำให้ในขณะที่มี bacteremia เชื้อจึงเข้าข้อได้ง่ายโดยเฉพาะในข้อที่มีการอักเสบ เช่น RA, มีน้ำในข้อ, มีเนื้อเยื่อแกรนูเลชั่น หรือสิ่งแปลกปลอม เช่น ข้อเทียม นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำก็เพิ่มความเสี่ยง เช่น สูงอายุ ติดเชื้อเอชไอวี ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ใช้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้าหลอดเลือด มะเร็ง เบาหวาน ไตวาย โรคตับ และโรคเลือดบางชนิด เช่น ฮีโมฟิเลีย และ sickle cell anemia

2. ผ่านผิวหนังโดยตรง เกิดจากมีวัตถุทิ่มผ่านผิวหนังเข้ามาในข้อ จากอุบัติเหตุหรือการทำหัตถการ เช่น การเจาะน้ำไขข้อข้อ ฉีดยาเข้าข้อ การส่องกล้อง (arthroscopy) และการผ่าตัด (arthroplasty) การเจาะน้ำไขข้อหรือฉีดยาเข้าข้อทำให้ติดเชื้อได้ประมาณ 1 ใน 10,000 ครั้ง หรือประมาณร้อยละ 0.0002 ของผู้ป่วยข้ออักเสบ[3] ส่วนการติดเชื้อหลังการส่องกล้องพบน้อยกว่าร้อยละ 0.5[4,5]

3. กระจายมาจากแหล่งติดเชื้อใกล้เคียง เช่น osteomyelitits, psoas หรือ gluteal abscess ที่ลุกลามเข้าไปในข้อสะโพก

เชื้อก่อโรค

แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ gonococcal และ non-gonococcal ในกลุ่ม non-gonococcal เชื้อที่พบบ่อย ได้แก่ gram positive cocci เช่น *Staphylococcus aureus* รองลงมาคือ *Streptococcus* species และ gram negative rod (**ตารางที่ 58.1**)[6]

Staphylococcus aureus พบบ่อยที่สุดเนื่องจากมี virulence สูง[6,7] ในกลุ่ม Streptococci นั้น α- hemolytic *Streptococci* พบบ่อยที่สุด แต่เชื้อกลุ่มอื่น เช่น *Strep.* group B, C, G, enterococci, *Strep. milleri*, และ *Strep. viridans* ก่อให้เกิดข้ออักเสบได้โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวหรือโรคข้ออื่นๆ

Hemophilus influenzae พบในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องในกระบวนการ opsonization หรือ reticuloendothelial system ได้แก่ alcoholism, hypogammaglobulinemia, multiple myeloma, SLE หรือผู้ป่วยตัดม้าม

เชื้อ gram negative rod มักก่อโรคในผู้สูงอายุและผู้ป่วยที่ใช้สารเสพติดฉีดเข้าหลอดเลือด

ตารางที่ 58.1 ความชุกของเชื้อก่อโรคข้ออักเสบติดเชื้อ[6]

เชื้อก่อโรค	ความชุก (ร้อยละ)
Staphylococcus spp.	
S. aureus	40-50
S. epidermidis	10-15
Streptococcal spp.	20
Gram-negative bacteria	15
S. pneumoniae	2
H. influenzae	2
Anaerobes	5

เชื้อ anaerobes มักก่อโรคในผู้ป่วยที่ผ่าตัดข้อ ถูกวัตถุทิ่มเข้าข้อ และผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว เชื้อในกลุ่มนี้ได้แก่ *Peptococcal* spp, *Clostridium* spp. และ *Propionibacterium acnes*

ส่วน *Neiserria gonorrhea* ทำให้เกิดข้ออักเสบเฉพาะ disseminated form เท่านั้น

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยข้ออักเสบจากเชื้อกลุ่ม non-gonoccocal มักมาพบแพทย์ด้วยอาการปวดข้อเดียว (monoarthritis) ประมาณร้อยละ 10-19 มีอาการปวดหลายข้อ (polyarthritis)[8,9] ซึ่งมักพบในผู้ป่วย spondyloarthropathy, RA, SLE หรือผู้ป่วย septicemia[10] ข้อที่พบบ่อยมักเป็นข้อใหญ่ของขา ได้แก่ ข้อเข่า (ร้อยละ 50) รองลงมาคือ ข้อสะโพก ข้อเท้า และข้อไหล่ ตามลำดับ[11] ผู้ป่วยมักมีไข้ ปวดข้อเฉียบพลัน ตรวจพบข้อบวม แดง ร้อน มีน้ำในข้อ และพิสัยการเคลื่อนไหวข้อลดลง แต่ข้อบวม แดง ร้อน อาจไม่ชัดถ้าข้ออยู่ลึก เช่น ข้อสะโพก

กลุ่ม gonococcal พบบ่อยในผู้ป่วยอายุน้อย เพศหญิง (มากกว่าชาย 3 เท่า) เนื่องจากหญิงที่มีการติดเชื้อนี้ในอวัยะสืบพันธุ์หรือทางเดินปัสสาวะมักไม่มีอาการ จึงไม่ได้รับการรักษา ทำให้เชื้อโรคกระจาย การกระจายมักเกี่ยวข้องกับการใส่ห่วงคุมกำเนิด ช่วงมีประจำเดือน ซึ่งปากมดลูกกำลังเปิด การตั้งครรภ์ หรือการผ่าตัดอุ้งเชิงกราน[12-14] ผู้ป่วยติดเชื้อ *N. gonorrhea* มีอาการและอาการแสดงทางข้อได้ 2 รูปแบบ คือ

1. มีไข้หนาวสั่นประมาณ 3-4 วัน ร่วมกับมีผื่นผิวหนังแบบ vesiculopustular lesion เส้นเอ็นอักเสบที่รอบข้อมือ นิ้วมือ ข้อเท้า และนิ้วเท้า หรือ polyarthralgia มักตรวจพบเชื้อจากเลือด ท่อปัสสาวะ ปากมดลูก ทวารหนัก และคอหอย แต่*มักไม่พบเชื้อในน้ำไขข้อ*

2. มีไข้หนาวสั่นประมาณ 4-5 วัน ร่วมกับข้ออักเสบหลายข้อ โดยมักเป็น additive pattern กล่าวคือ เริ่มจากเป็นข้อเดียวแล้วลามไปข้ออื่นๆ เพิ่มขึ้น ข้อที่พบบ่อยได้แก่ เข่า ข้อมือ และข้อเท้า ร่วมกับอาจมีผื่นผิวหนังแบบ vesiculopustular lesion และเอ็นอักเสบได้ ในกลุ่มนี้*มักพบเชื้อโรคในน้ำไขข้อ*[15]

การสืบค้น

1. การตรวจน้ำไขข้อ น้ำไขข้อปกติมีสีเหลืองฟางใส (straw color) เหนียว และมีเม็ดเลือดขาวไม่เกิน 180 ตัว/ลบ.มม. ปริมาณไม่ขึ้นกับขนาดข้อ เช่น ข้อเข่าส่วนใหญ่จะมีน้ำไขข้อไม่เกิน 5 มล. น้ำไขข้อของผู้ป่วยข้ออักเสบติดเชื้อมักมีเม็ดเลือดขาวมากกว่า 50,000 เซลล์/ลบ.มม. ส่วนใหญ่เป็นนิวโตรฟิล ส่วนระดับน้ำตาล โปรตีน และ lactate dehydrogenase (LDH) ในน้ำไขข้อไม่ค่อยมีประโยชน์ในการวินิจฉัย แม้จะพบกลูโคสน้อยกว่า 40 มก./ดล. หรือต่ำกว่าครึ่งหนึ่งของระดับกลูโคสในเลือด ร่วมกับมี LDH สูงได้บ่อย แต่ความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยข้อติดเชื้อต่ำ[16] การวินิจฉัยที่แน่นอนคือ การย้อมแกรมพบเชื้อแบคทีเรียหรือเพาะเชื้อในน้ำไขข้อผู้ป่วยข้ออักเสบติดเชื้อ gram positive cocci ย้อมพบเชื้อได้ร้อยละ 50-75 ในขณะที่เชื้อ gram negative rod ย้อมพบเชื้อน้อยกว่าร้อยละ 50[17] การเพาะเชื้อในเลือดจะพบเชื้อ ประมาณร้อยละ 40-50 เชื้อ *N. gonorrhea* ย้อมแกรมพบในน้ำไขข้อน้อยกว่าร้อยละ 50 และเพาะเชื้อ (ใช้ chocolate agar) ขึ้นในน้ำไขข้อหรือเลือดน้อยกว่า 1 ใน 3 แต่มักเพาะเชื้อพบที่ตำแหน่งอื่นๆ ได้บ่อยกว่า เช่น ท่อปัสสาวะ (ร้อยละ 50-75) และปากมดลูก (ร้อยละ 80-90)

2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ อาจพบเม็ดเลือดขาวในเลือดสูง, ESR หรือ C-reactive protein สูงขึ้น แต่ไม่จำเพาะต่อภาวะข้ออักเสบติดเชื้อ

3. การตรวจภาพรังสีข้อ ในการติดเชื้อระยะแรกมักพบว่าปกติ หรือมีเนื้อเยื่อบวมร่วมกับมีน้ำในข้อ จึงไม่ช่วยในการวินิจฉัยนัก แต่จะช่วยวินิจฉัยแยกโรคอื่น เช่น กระดูกหัก และยังช่วยวินิจฉัยภาวะที่อาจเป็นสาเหตุหรือภาวะแทรกซ้อนที่เกิดภายหลัง เช่น contiguous osteomyelitis ในผู้ป่วยที่มีข้อติดเชื้อนานๆ หรือเป็นรุนแรงอาจพบ periosteal reaction, marginal erosions, central erosions, และ destruction of subchondral bone นอกจากนี้อาจพบ bony ankylosis ในระยะท้ายถ้าไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม

4. อัลตราซาวนด์, CT หรือ MRI อาจช่วยวินิจฉัยในกรณีที่ข้อติดเชื้ออยู่ลึกประเมินและเจาะน้ำไขข้อได้ยาก เช่น ข้อสะโพก ข้อไหล่ ข้อ sternoclavicular หรือข้อ acromioclavicular

ลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยข้ออักเสบติดเชื้อ gonococcal และ non-gonococcal แสดงใน**ตารางที่ 58.2**

การรักษา[6,7]

มีหลักการ 4 ข้อคือ 1) วินิจฉัยและรักษาอย่าง

ตารางที่ 58.2 ลักษณะทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยข้ออักเสบติดเชื้อ gonococcal และ non-gonococcal

Gonococcal	Non-gonococcal
Most often affects healthy, sexually active, young adults	Most often affects the very young or very old, underlying joint or other medical conditions
Females more often than males	Males more often than females
Hip uncommonly affected	Hips involved in 20%
Migratory polyarthralgia - common	Polyarthralgia - uncommon
Rash, tenosynovitis - common	Extraarticular manifestations - common
Synovial fluid • Gram stain positive 25% • Culture positive 50%	Synovial fluid • Gram stain positive 50-65% • Culture positive 90%
Rapid response to therapy	Response often slow, may require surgical drainage
Full recovery in most cases	10% mortality, 1/3 with residual joint damage

ตารางที่ 58.3 ชนิดและขนาดยาปฏิชีวนะสำหรับผู้ป่วยข้ออักเสบติดเชื้อ

ผลย้อมแกรมน้ำไขข้อ	เชื้อก่อโรค	ยาปฏิชีวนะ	ขนาดยา(ทางหลอดเลือดดำ)
Gram-positive cocci (clusters)	MSSA	Cloxacillin	2 กรัม ทุก 4 ชม.
		Cefazolin	1-2 กรัม ทุก 8 ชม.
	MRSA	Vancomycin	1 กรัม ทุก 12 ชม.
		Linezolid	600 มก. ทุก 12 ชม.
Gram-positive cocci (chains)	*Streptococcus* spp.	Penicillin	2 ล้านยูนิต ทุก 4 ชม.
		Cloxacillin	2 กรัม ทุก 4 ชม.
		Cefazolin	1-2 กรัม ทุก 8 ชม.
Gram-negative diplococci	*Neisseria gonorrhoeae*	Ceftriaxone	2 กรัม ทุก 24 ชม.
		Cefotaxime	1 กรัม ทุก 8 ชม.
		Ciprofloxacin	400 มก. ทุก 12 ชม.
Gram-negative rod	Enterobacteriaceae	Ceftriaxone	2 กรัม ทุก 24 ชม.
		Cefotaxime	2 กรัม ทุก 8 ชม.
	Pseudomonas spp.	Cetazidime	2 กรัม ทุก 8 ชม.
		plus	
		Gentamicin	7 มก./กก. ทุก 24 ชม.
		Amikacin	15 มก./กก. ทุก 24 ชม.
		Piperacillin/Tazobactam	4.5 กรัม ทุก 6 ชม.
		Imipenem	500 มก. ทุก 6 ชม.
Polymicrobials	MSSA, *Streptococcus* spp., gram-negative rod	Ceftriaxone	2 กรัม ทุก 24 ชม.
		Cefotaxime	2 กรัม ทุก 8 ชม.
		Ciprofloxacin	400 มก. ทุก 12 ชม.
		plus	
		Cloxacillin	2 กรัม ทุก 4 ชม.
		Clindamycin	600 มก. ทุก 6-8 ชม.

รวดเร็ว 2) ใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม 3) ระบายหนองหรือน้ำไขข้อที่ติดเชื้อออกจากข้อ และ 4) ฟื้นฟูการทำงานของข้อด้วยกายภาพบำบัด

1. วินิจฉัยและรักษาอย่างรวดเร็ว ปัจจัยสำคัญที่สุดต่อผลลัพธ์และพยากรณ์โรคคือ ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มติดเชื้อจนตรวจไม่พบเชื้อในน้ำไขข้อหลังรักษา ดังนั้นผู้ป่วยที่สงสัยข้อติดเชื้อแพทย์ต้องเจาะน้ำไขข้อมาตรวจย้อมแกรม เพาะเชื้อ และให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมทางหลอดเลือดดำตามผลแกรมทันที

2. ใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมทางหลอดเลือดดำ ตามผลย้อมแกรมของน้ำไขข้อ ถ้าย้อมไม่พบเชื้อแต่ยังสงสัยข้ออักเสบติดเชื้ออยู่ หรือมีอาการรุนแรงควรให้ยาปฏิชีวนะไปก่อนโดยเลือกยาตามแหล่งติดเชื้อภายนอกข้อ (ถ้ามี) เช่น ผิวหนัง ไต และปอด ถ้าผู้ป่วยไม่มีหลักฐานแหล่งติดเชื้ออื่นให้เลือกยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อทั้งแกรมบวกและลบไปก่อน หลังจากนั้นค่อยเปลี่ยนยาที่เหมาะสมตามผลเพาะเชื้อและความไวต่อยาต่อไป **(ตารางที่ 3)** ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาระยะเวลาการให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมในภาวะข้ออักเสบติดเชื้อ โดยทั่วไปมักต้องให้ยา 4-6 สัปดาห์หรือจนกว่าจะตรวจไม่พบเชื้อ โดยอาจเปลี่ยนจากรูปฉีดเป็นรับประทานได้เมื่ออาการดีขึ้นรวมทั้งตรวจไม่พบเชื้อโรคในน้ำไขข้อ โดยเลือกยาปฏิชีวนะที่ดูดซึมและกระจายเข้าข้อได้ดี

3. การระบายหนองหรือน้ำไขข้อที่ติดเชื้อ มีความสำคัญเนื่องจากลดจำนวนเชื้อโรคได้อย่างรวดเร็วรวมทั้งบรรเทาอาการปวดข้อจากการลดความดันในข้อ การระบายหนองทำได้โดยการเจาะดูดทิ้งทุกวัน หรือการผ่าตัดซึ่งมีข้อบ่งชี้คือ

- ข้อที่ติดเชื้ออยู่ลึก เจาะระบายหนองลำบาก เช่น ข้อสะโพก ข้อกระดูกสันหลัง
- ไม่สามารถเจาะดูดหนองด้วยเข็มได้หมด เช่น มี loculated effusion
- ไม่สามารถกำจัดเชื้อได้หมด กล่าวคือ ยังตรวจพบเชื้อจากการย้อมแกรมและเพาะเชื้อหลังได้รับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม
- ข้อที่ติดเชื้อเป็นข้อที่มีการทำลายอยู่แล้ว เช่น RA
- มี contiguous osteomyelitis
- มีการติดเชื้อในข้อเทียม ซึ่งต้องผ่าตัดเพื่อนำข้อเทียมซึ่งเป็นสิ่งแปลกปลอมออก

การผ่าตัดทำได้หลายวิธี เช่น arthrotomy หรือ arthroscopy ข้อดีของ arthroscopy คือแผลเล็ก จึงสามารถทำกายภาพบำบัดได้เร็ว[18] แต่ข้อด้อยคือ ต้องใช้เครื่องมือพิเศษและแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

4. กายภาพบำบัด หลังจากผู้ป่วยปวดข้อลดลงแล้ว การทำกายภาพบำบัดจะช่วยฟื้นฟูสมรรถนะของข้อทั้งในแง่การเพิ่มพิสัยการเคลื่อนไหวข้อ และเพิ่มกำลังกล้ามเนื้อรอบข้อจาก disuse atrophy

หนังสืออ่านเพิ่มเติม

1. Kelly WN, et al. Textbook of rheumatology. 8th ed. WB Saunders Company; 2008.
2. Koopman WJ, Arthritis and allied conditions: A Textbook of Rheumatology. 15th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
3. Oxford Textbook of Rheumatology. 3rd ed. London: Oxford University Press; 2004

เอกสารอ้างอิง

1. Gillespie WJ. Epidemiology in bone and joint infection. Infect Dis Clin North Am 1990;4:361-76.
2. Kaandorp CJ, Van Schaardenburg D, Krijnen P, et al. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease: A prospective study. Arthritis Rheum 1995;38:1819-25.
3. Esterhai JL Jr, Gelb I. Adult septic arthritis. Orthop Clin North Am 1991;22:503-14.
4. Armstrong RW, Bolding F, Joseph R. Septic arthritis following arthroscopy: Clinical syndromes and analysis of risk factors. Arthroscopy 1992;8:213-23.
5. Babcock HM, Matava MJ, Fraser V. Postarthroscopy surgical site infections: Review of the literature. Clin Infect Dis 2002; 34:65-71.
6. Miller ML. Non-gonococcal arthritis. In: Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Glass D, Breedveld FC, editors. Oxford Textbook of Rheumatology. Volume 2. 3rd ed. London: Oxford University Press; 2004
7. George Jr HO, Siraj DS, Cook PP. Chapter 99 :Bacterial Arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sergen JS, editors. Kelly's Textbook of Rheumatology. Volume 2. Philadelphia: WB Saunders Co; 2008.
8. Epstein JH, Zimmermann III B, Ho G Jr. Polyarticular septic arthritis. J Rheumatol 1986;13:1105-7.
9. Smith J. Infectious arthritis In: Mandell GL DJR, Bennett JE, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990. p. 911-8.

10. Dubost J, Fis I, Denis P, et al. Polyarticular septic arthritis. Medicine 1993;72:296-310.
11. Goldenberg DL. Septic arthritis and other infections of rheumatologic significance. Rheum Dis Clin N Am 1991;17: 149-56.
12. Brown TJ, Yen-Moore A, Tyring SK. An overview of sexually transmitted diseases, Part I. J Am Acad Dermatol 1999; 41:511-32.
13. Cucurull E, Espinoza LR. Gonococcal arthritis. Rheum Dis Clin N Am 1998;24:305-22.
14. Al-Suleiman SA, Grimes EM, Jonas HS. Disseminated gonococcal infections. Obstet Gynecol 1983;61:48-51.
15. O'Brien JP, Goldenberg DL, Rice PA Disseminated gonococcal infection: A prospective analysis of 49 patients and a review of pathophysiology and immune mechanisms. Medicine 1983;62:395-406.
16. Shmerling RH, Delbanco TL, Tosteson ANA, et al. Synovial fluid tests: What should be ordered? JAMA 1990; 264:1009-14.
17. Goldenberg DL. Septic arthritis. Lancet 1998;351:197-202.
18. Parisien JS, Shafer B. Arthroscopic management of pyoarthrosis. Clin Orthop 1992;275:243-47.

59 Osteoarthritis

วันรัชดา คัชมาตย์

สาเหตุและพยาธิกำเนิด

โรคข้อเสื่อม (ostearthritis, OA) เป็นโรคข้อที่พบบ่อยในผู้สูงอายุ ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ได้แก่ เพศหญิง น้ำหนักตัวเกิน ข้อที่รับน้ำหนักมาก เช่น ข้อเข่า ข้อกระดูกสันหลัง ข้อที่ได้รับบาดเจ็บ ข้อผิดรูป เช่น bow legs หรือ knocked knees และกรรมพันธุ์ เช่น point mutation ของคอลลาเจนชนิดที่ 2

พยาธิวิทยา

ในระยะแรกพบผิวของกระดูกอ่อนขรุขระ ต่อมามีการแตกเป็นรอยแยกในแนวตั้งฉากกับผิวกระดูกอ่อน เป็นรอยแยกลึกเรียกว่า cleft และมีการกระจายตัวของ proteoglycan ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ extracellular matrix ของกระดูกอ่อนเปลี่ยนแปลงไป คอลลาเจนลดจำนวนและอ่อนแอลง การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวทำให้กระดูกอ่อนมีส่วนประกอบที่เป็นน้ำลดลง ส่งผลให้ความยืดหยุ่นลดลงและกระดูกอ่อนถูกทำลายมากยิ่งขึ้น เมื่อโรครุนแรงมากขึ้น รอยแยกนั้นก็จะลึกขึ้นเรื่อยๆ จนในที่สุดกระดูกอ่อนส่วนนั้นจะหลุดหายไปทำให้กระดูกข้างใต้ (subchodral bone) ซึ่งไม่มีกระดูกอ่อนปกคลุมต้องรับน้ำหนักแทน จึงทำให้มีการสร้างกระดูกยื่นออกมาด้านข้างเพื่อการรับน้ำหนัก เรียกว่า marginal osteophyte ส่วนกระดูกอ่อนที่เหลือก็มีการซ่อมแซมโดยพบมี chondrocyte มาเกาะกลุ่มกันเป็น cluster โดยรอบรอยแยกนั้น นอกจากนี้ยังพบว่าเยื่อหุ้มข้อ (synovium) และแคปซูลหนาตัวขึ้นอีกด้วย

ชนิดของข้อเสื่อม

แบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่

1. ข้อเสื่อมแบบปฐมภูมิ (primary OA) เกิดจากการเสื่อมของข้อตามอายุการใช้งาน แบ่งได้ 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่เป็นเพียงตำแหน่งเดียว เรียกว่า localized OA และกลุ่มที่เป็นตั้งแต่ 3 ตำแหน่งขึ้นไป เรียกว่า generalized OA

2. ข้อเสื่อมแบบทุติยภูมิ (secondary OA) เกิดจากโรคหรือภาวะอื่นทำให้เกิดการเสื่อมของข้อ (**ตารางที่ 59.1**)

อาการและอาการแสดง

ปวดข้อเมื่อมีการใช้งานหรือลงน้ำหนัก เมื่อพักหรือหยุดใช้งานอาการจะดีขึ้นในระยะแรก แต่ถ้าเป็นชนิดรุนแรงในระยะท้ายอาจปวดขณะพักได้ ข้อฝืดขัดหลังตื่นนอนตอนเช้า (morning stiffness) หรือเมื่อไม่ได้ใช้ข้อเป็นเวลานานๆ โดยมากมักไม่เกิน 15-30 นาที ตรวจร่างกายพบข้อมีขนาดใหญ่ขึ้นจากกระดูกงอก (osteophyte) มีเสียงกรุบกรับในข้อเมื่อมีการเคลื่อนไหว (crepitus) พิสัยการเคลื่อนไหวลดลง และเมื่อเป็นไปนานๆ อาจพบข้อผิดรูป เช่น Heberden's node ที่ distal interphalangeal joint, Bouchard's node ที่ proximal interphalangeal joint และ Hullax varus ที่ 1^{st} metatarsophalangeal joint

อาการดังกล่าวจะเกิดขึ้นแบบค่อยเป็นค่อยไป เรื้อรัง แต่บางครั้งอาจมีข้ออักเสบกำเริบ (acute exacerbation) ทำให้ข้อบวม แดง ร้อนและพบน้ำไขข้อเพิ่มขึ้น ส่วนใหญ่การอักเสบดังกล่าวเกิดจากการใช้งานอย่างหนัก หรือเป็นข้อเสื่อมชนิดรุนแรงที่เรียกว่า erosive หรือ inflammatory OA ตำแหน่งที่พบบ่อย ได้แก่ ข้อที่มีการใช้งานหรือรับน้ำหนักมาก (**ภาพที่ 59.1**)

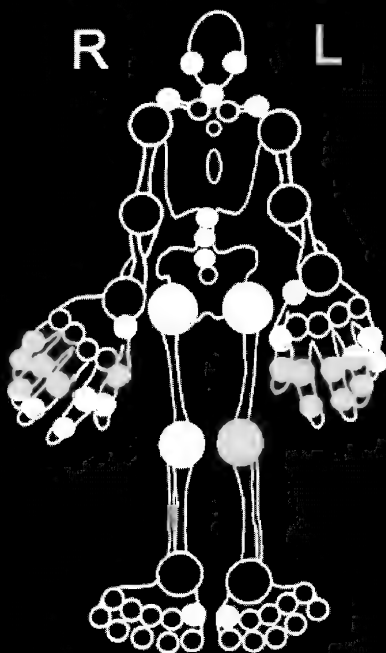
นอกจากนี้อาการที่เกิดขึ้นอาจเป็นภาวะแทรกซ้อนจากข้อเสื่อม เช่น กล้ามเนื้อรอบข้อลีบและอ่อนแรงจากการที่ไม่ได้ใช้งานเป็นเวลานาน, fracture ของ osteophyte หรือมีการยุบตัวของกระดูกส่วนที่ตาย, ruptured Baker's หรือ popliteal cyst, ข้อติดขัดจากการที่มี loose body หลุดเข้าไปในช่องข้อ spondylolisthesis, เส้นประสาทถูกกดทับจาก spinal stenosis

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

อาศัยประวัติและลักษณะทางคลินิก การตรวจภาพรังสีมักไม่จำเป็น แต่อาจทำในกรณีที่

ตารางที่ 59.1 สาเหตุของข้อเสื่อมแบบทุติยภูมิ

สาเหตุ	โรคหรือภาวะ
Traumatic	• Major joint trauma • Fracture through a joint or osteonecrosis • Joint surgery (e.g., meniscectomy) • Chronic injury (occupational arthropathy)
Congenital or developmental anomaly	• Legg-Calve-Perthes disease • Congenital hip dislocation • Slipped epiphysis • Unequal leg length • Valgus/varus deformity • Hypermobility syndrome
Metabolic disease	• Ochronosis • Hemochromatosis • Wilson's disease • Gaucher's disease
Endocrine disorder	• Acromegaly • Hyperparathyroidism • Diabetes mellitus • Obesity • Hypothyroidism
Other joint diseases	• Idiopathic inflammatory joint disease: rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy • Crystal deposition disease: gout, calcium pyrophosphate dihydrate crystal (CPPD), calcium hydroxyapatite arthropathy • Septic arthritis • Charcot's (neuropathic) joint



ภาพที่ 59.1 ตำแหน่งที่พบข้อเสื่อมบ่อย (วงกลมสีดำ)

1. ต้องการวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะอื่น เช่น ข้ออักเสบจากผลึก CPPD

2. มีข้อเสื่อมในตำแหน่งที่มิใช่ตำแหน่งที่พบบ่อย เช่น ศอก ไหล่ ข้อเท้า

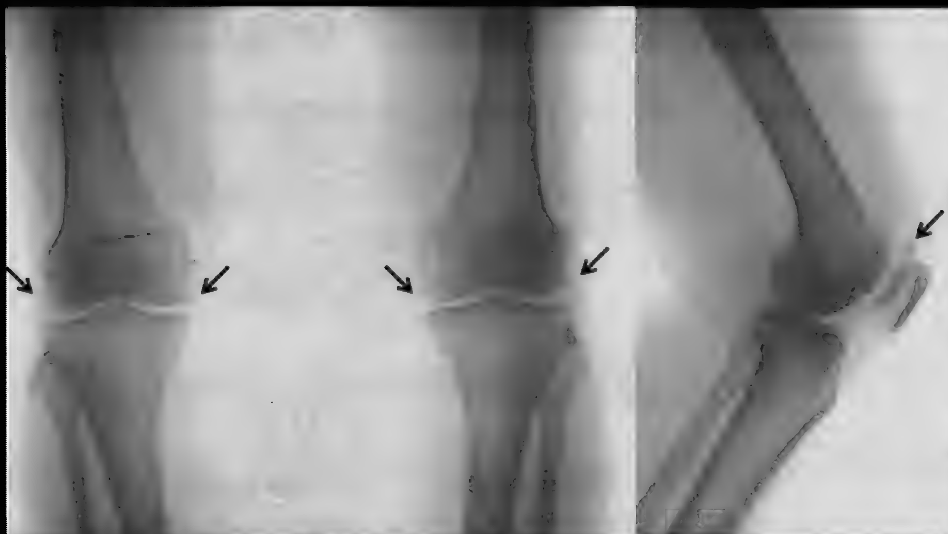
3. ต้องการประเมินความรุนแรงของโรค การดำเนินโรคและการวางแผนการรักษา เช่น การผ่าตัดเปลี่ยนข้อ การผ่าตัดกระดูกสันหลัง

4. มีภาวะแทรกซ้อน เช่น เส้นประสาทถูกกดทับ, spinal stenosis, spondylolisthesis

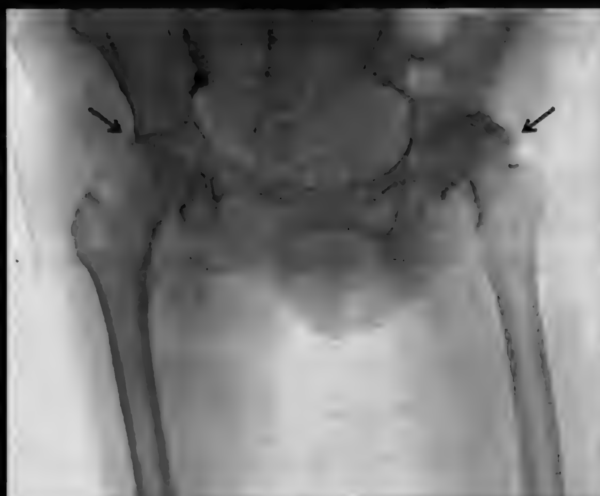
ภาพถ่ายทางรังสีเป็นการสืบค้นพื้นฐานที่ใช้บ่อย ลักษณะที่พบบ่อย (**ภาพที่ 59.2-4**) ได้แก่

• Osteophyte ที่ joint margin เป็นการสร้างกระดูกใหม่ ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะของภาวะนี้และมักพบก่อนที่จะมี joint space narrowing

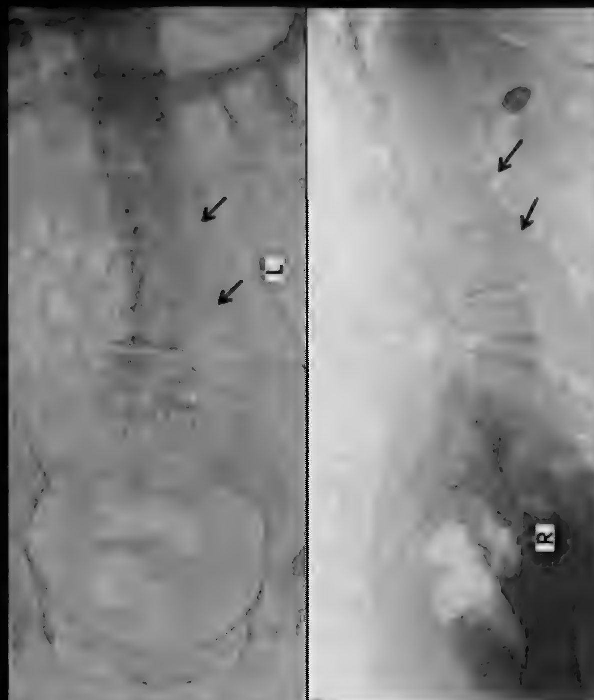
• Joint space narrowing เกิดจากปริมาณของ



ภาพที่ 59.2 ข้อเข่าเสื่อมทั้งส่วน fermero-tibial และ patella fermeral compartment (ลูกศรแสดง osteophyte)



ภาพที่ 59.3 ข้อสะโพกเสื่อม (ลูกศรแสดง osteophyte)



ภาพที่ 59.4 กระดูกสันหลังเสื่อม (ลูกศร แสดง osteophyte)

กระดูกอ่อนลดลง และมี meniscal cartilage lesion และ cartilage extrusion

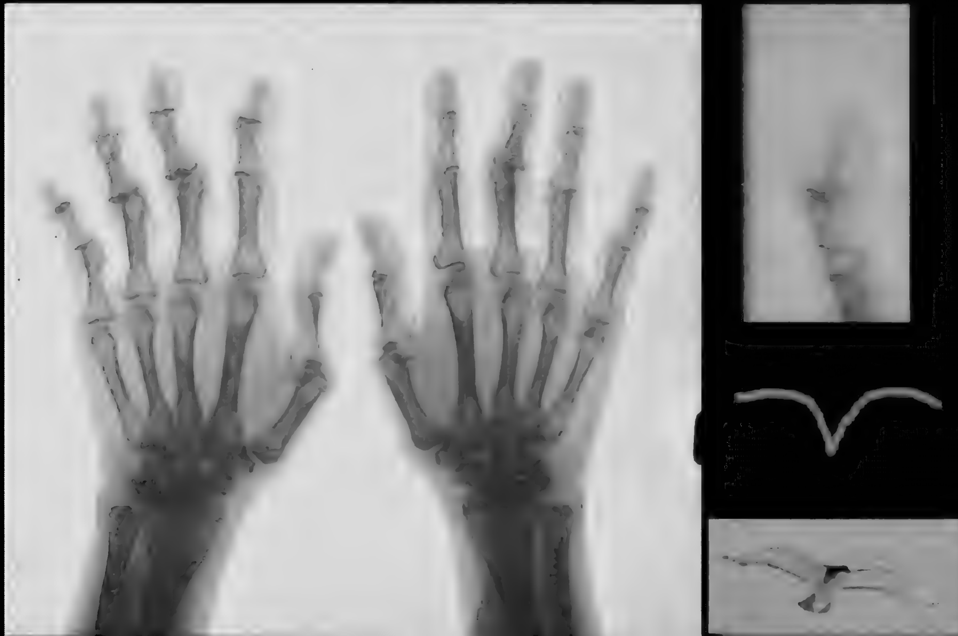
- Subchondral bone sclerosis และ subchondral bone cyst เกิดจากการซ่อมแซมกระดูกบริเวณ subchondral
- ในภาวะ erosive OA ที่ข้อนิ้วมือส่วนปลายมักมีลักษณะจำเพาะที่เรียกว่า "Gull's wing apprearance" กล่าวคือ มีการเปลี่ยนแปลงเหมือนข้อเสื่อมทั่วไปร่วมกับมีกระดูกกร่อนที่บริเวณ subchondral bone plate (**ภาพที่ 59.5**)

แต่อย่างไรก็ดีภาพรังสีไม่ไวพอที่จะวินิจฉัยภาวะข้อเสื่อมระยะแรกได้ ลักษณะที่พบดังกล่าวเป็นข้อเสื่อมที่เป็นมานานพอสมควร

การรักษา

ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาใดที่มีประสิทธิภาพดี ส่วนใหญ่มุ่งเน้นการบรรเทาอาการปวด ชะลอการทำลายของข้อและส่งเสริมการทำงานของข้อให้กลับมาใกล้เคียงปกติ การรักษาแบ่งเป็น 2 วิธี ได้แก่

1. การรักษาด้วยยา ประกอบด้วยยาแก้ปวด ยาลดการอักเสบ และยาที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease modifying OA drug หรือ DMOAD) (**ตารางที่**



ภาพที่ 59.5 ข้อนิ้วมือส่วนกลางและปลายเสื่อมแบบ erosive OA เห็นเป็นลักษณะ Gull's wing appearance

ตารางที่ 59.2 ยาที่ใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อม

กลไกการออกฤทธิ์	ชื่อยา	รูปแบบการบริหารยา
Anti-inflammatory agent	• NSAID	รับประทาน ทา หรือพ่น
	• COX-2 inhibitor	รับประทาน
	• Corticosteroid	ฉีดเข้าข้อ
Analgesic agent	• Narcotic: tramadol, opioid	รับประทาน
	• Non-narcotic: acetaminophen	รับประทาน
	• Capsaicin	ทา
Disease modifying OA drug (DMOAD)	• Glucosamine	รับประทาน
	• Chondroitin	รับประทาน
	• Diacerhein	รับประทาน
	• Viscosupplementation: hyaluronan	ฉีดเข้าข้อ

59.2) แต่อย่างไรดี การศึกษาในระยะหลังพบว่ายากลุ่ม DMAOD รูปกิน ได้แก่ glucosamine และ chondroitin นั้นมีประสิทธิภาพเหนือยาหลอกเพียงเล็กน้อย ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัติในประเทศสหรัฐอเมริกา[1] ไม่แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มนี้ ในขณะที่แนวทางเวชปฏิบัติของสมาคมโรคข้อเสื่อมนานาชาติ[2] แนะนำว่าอาจพิจารณาให้ระยะสั้น คือไม่เกิน 6 เดือน ถ้าไม่ได้ผลให้หยุดยา

2. การรักษาวิธีอื่นๆ ได้แก่

• *การให้ความรู้ผู้ป่วย* เช่น การลดน้ำหนัก การใช้ข้ออย่างเหมาะสม การใช้อุปกรณ์ช่วย ได้แก่ ไม้เท้า รองเท้าที่ช่วยลดแรงกระแทก (insoles)

• *การทำกายภาพบำบัด* เช่น การแช่น้ำอุ่น แช่พาราฟิน หรืออัลตราซาวนด์เพื่อบรรเทาอาการปวดข้อ และฝึกขัดข้อ quadriceps exercise เพื่อเพิ่มกำลังกล้ามเนื้อ ซึ่งมักจะอ่อนแรงลงเมื่อไม่ได้ใช้ข้อนั้นเป็นเวลานาน การออกกำลังเพื่อเพิ่มพิสัยการเคลื่อนไหวข้อ เช่น การรำมวยจีน (Tai chi) และการฝังเข็ม

• *การผ่าตัด* พิจารณาในกรณีที่ใช้ยาไม่ได้ผล (medical failure) มีข้อเสื่อมและถูกทำลายมาก หรือมีภาวะแทรกซ้อน เช่น joint instability, spondylolithesis,

เส้นประสาทถูกกดทับ ซึ่งการผ่าตัดทำได้ด้วยการล้างข้อ (lavage) ตัดเอาเนื้อตาย (debridement) หรือกระดูกที่งอกเกินออก (osteotomy) ซ่อมเส้นเอ็น รวมทั้งเปลี่ยนข้อเทียม (arthroplasty)

หนังสืออ่านเพิ่มเติม

1. Kelly WN, et al. Textbook of rheumatology. 8th ed. W.B. Saunders Co; 2008.
2. Koopman WJ. Arthritis and allied conditions: A Textbook of Rheumatology.15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
3. Oxford Textbook of Rheumatology. 3rd ed. London: Oxford University Press; 2004

เอกสารอ้างอิง

1. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:465-74.
2. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis and Cartilage 2008;16:137-62.

60 Pituitary Disorder

อภิรดี ศรีวิจิตรกมล

อาการที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์

- อาการจากการหลั่งฮอร์โมนผิดปกติทั้งการหลั่งมากหรือน้อยเกินไป โดยเป็นฮอร์โมนที่หลั่งจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า และส่วนหลัง ได้แก่ growth hormone, gonadotropin, ACTH, TSH, prolactin และ ADH ทำให้ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงตามฮอร์โมนที่มีการหลั่งผิดปกติดัง **ตารางที่ 60.1**
- การกดเบียดประสาทตา ทำให้ผู้ป่วยมาด้วยอาการลานสายตาแคบลง หรือในผู้ป่วยบางรายอาจมาด้วยการมองเห็นลดลง
- ก้อนที่ต่อมใต้สมอง เนื่องจากในปัจจุบันมีการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองกันบ่อยครั้ง ทำให้สามารถพบก้อนที่ต่อมใต้สมองได้โดยบังเอิญ (incidentaloma pituitary tumor)
- ส่วนอาการอื่นๆ ที่พบได้น้อย ยกตัวอย่างเช่น อาการปวดศีรษะมาก อันเนื่องมีจากเลือดออกในก้อนต่อมใต้สมอง (pituitary apoplexy) ซึ่งผู้ป่วยมักจะมีอาการกดเบียดประสาทตาร่วมด้วย และอาจมีการกดเบียดเส้นประสาทสมองคู่ที่ 3, 4 และ 6 ร่วมด้วยได้ทำให้ผู้ป่วยมีกล้ามเนื้อลูกตาทำงานผิดปกติ

ตารางที่ 60.1 อาการและอาการแสดงของโรคของต่อมใต้สมองตามฮอร์โมนที่มีการหลั่งผิดปกติ

ฮอร์โมน		การหลั่งฮอร์โมนมากเกินไป	การหลั่งฮอร์โมนน้อยเกินไป
Growth hormone	อาการ	• อาการของ acromegaly	• ตัวเตี้ยในเด็ก • ในผู้ใหญ่มักจะไม่มีอาการ
	อาการแสดง	• อาการแสดงของ acromegaly	• ตรวจร่างกายของ short stature
Gonadotropin	อาการ	• ไม่มีอาการ	• ขนตามตัว รักแร้ และ sex organ ลดลงในทั้งสองเพศ • ขาดประจำเดือนในผู้หญิง • ความรู้สึกทางเพศลดลงในผู้ชาย
	อาการแสดง		• Hair distribution • Testes size
ACTH	อาการ	• อาการของ Cushing syndrome	• อ่อนเพลีย ไม่มีแรง ลุกขึ้นหน้ามืด ซึ่งเป็นอาการของ adrenal insufficiency
	อาการแสดง	• อาการแสดงของ Cushing syndrome	• Orthostatic hypotension • Hypo- หรือ hyperpigmentation
TSH	อาการ	• พบได้น้อย • อาการของไทรอยด์เป็นพิษ โดยที่ระดับ TSH ในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ	• อาการของ hypothyroidism
	อาการแสดง	• อาการแสดงของ thyrotoxicosis	• อาการแสดงของ hypothyroidism
Prolactin	อาการ	• น้ำนมไหล ขาดประจำเดือน หรือมีบุตรยากในผู้หญิง • ความรู้สึกทางเพศลดลงในผู้ชาย	• ไม่มีนมให้ลูกกินหลังคลอดลูก
	อาการแสดง	• galactorhea	
ADH		• ไม่ค่อยพบ	• อาการของ diabetes insipidus ได้แก่ หิวน้ำ ปัสสาวะมาก

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- การตรวจภาพวินิจฉัย ได้แก่

▪ *Film lateral skull* เพื่อดูขนาดและลักษณะของ sella turcica โดยปกติจะขนาดกว้างไม่เกิน 1.7 ซม. และลึกไม่เกิน 1.3 ซม. นอกจากนี้ film lateral skull ยังสามารถดูว่าผู้ป่วยมีลักษณะบ่งชี้ว่าเป็น acromegaly หรือไม่

▪ *MRI pituitary* การทำ MRI จะสามารถบอกลักษณะของต่อมใต้สมองได้ชัดเจนกว่าการทำ CT scan

- การตรวจทางเคมี

▪ CBC อาจพบ eosinophilia ได้ในผู้ป่วยที่มี adrenal insufficiency

▪ Urinalysis เพื่อดู urine specific gravity ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ central DI

▪ Electrolytes โดยอาจพบภาวะโซเดียมในเลือดสูงหรือต่ำก็ได้

- การตรวจระดับฮอร์โมนในเลือด

▪ การตรวจระดับฮอร์โมนในเลือดที่ baseline ควรส่งตรวจ gonadotropin, sex hormone, prolactin, basal cortisol (8 น.), TSH และ thyroxin เพื่อประเมินภาวะพร่องการทำงานของต่อมใต้สมอง (hypopituitarism)

▪ การกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมน (stimulation test) เพื่อตรวจหน้าที่การทำงานของ growth hormone และ ACTH โดยใช้วิธี insulin tolerance test

การรักษา

- การรักษาเฉพาะ

- ก้อนที่ต่อมใต้สมองที่ไม่มีการหลั่งฮอร์โมน (nonfunctioning pituitary tumor) ถ้ามีการกดเบียดประสาทตา หรือมีภาวะพร่องการทำงานของต่อมใต้สมองควรได้รับการผ่าตัด ส่วนผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ ควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด โดยผู้ป่วยควรได้รับการตรวจ MRI และลานสายตา ทุกปีในช่วง 3-5 ปีแรก ถ้าไม่มีการโตขึ้นหรือกลับเป็นซ้ำก็สามารถตรวจได้ห่างขึ้น ส่วนการตรวจระดับฮอร์โมนในเลือดควรได้รับการตรวจอย่างน้อยปีละครั้ง

- ก้อนที่มีการผลิตฮอร์โมนจะกล่าวต่อไปในแต่ละโรค

- การให้ฮอร์โมนทดแทน

▪ การให้ฮอร์โมน cortisol ทดแทน โดยต้องให้ในขนาด physiologic คือ prednisolone ประมาณ 5-7.5 มก./วัน และต้องแนะนำให้ผู้ป่วยเพิ่มขนาดฮอร์โมนในขณะที่มีภาวะ stress

▪ การให้ไทรอยด์ฮอร์โมนทดแทน ให้ thyroxin 100-125 ไมโครกรัม/วัน โดยต้องให้หลังจากได้ฮอร์โมน cortisol ทดแทนแล้ว มิเช่นนั้นจะเกิดภาวะ adrenal crisis ขึ้นได้

▪ การให้ฮอร์โมนเพศทดแทน ในเพศหญิง ให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสเตอโรนจนกระทั่งผู้ป่วยอายุ 50 ปี ส่วนในเพศชาย ให้ฮอร์โมนเทสโตสเทอโรน 250 มก.ฉีดเข้ากล้ามทุก 3-4 สัปดาห์

Acromegaly

อาการและอาการแสดง

การเปลี่ยนแปลงที่พบได้ในผู้ป่วย acromegaly แสดงใน **ตารางที่ 60.2**

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ควรตรวจเพิ่มเติมจากที่กล่าวข้างต้น คือ

- ระดับน้ำตาลในเลือด อาจพบว่าสูง
- ระดับแคลเซียมในเลือด อาจพบว่าสูง
- การตรวจการหลั่ง growth hormone (GH)

▪ *Oral glucose tolerance test* โดยหลังจากกินน้ำตาล 75 กรัม แล้วในภาวะปกติระดับ GH ควรลดลง < 1 มคก./ลิตร แต่ถ้าระดับ GH ยัง > 1 มคก./ลิตร สามารถวินิจฉัยภาวะ acromegaly

▪ *การตรวจระดับ insulin-like growth factor-1 (IGF-1)* เป็น screening test โดยถ้าค่า IGF-1 สูงกว่าคนในอายุเดียวกัน ทำให้สงสัยภาวะ acromegaly ได้

การรักษา

- เป้าหมายของการรักษา

▪ ระดับ GH ในเลือด < 2 มคก./ลิตร (หรือ < 1 มคก./ลิตร) และระดับ IGF-1 กลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ

- วิธีการรักษา

▪ *การผ่าตัด* เป็น first-line treatment โดยผลการรักษาขึ้นกับขนาดของก้อน และฝีมือของแพทย์ผู้ทำการผ่าตัด

▪ *การฉายรังสี* ในกรณีที่การผ่าตัดไม่สัมฤทธิ์ผล แต่อย่างไรก็ดีผลการรักษาด้วยการฉายรังสีอาจต้องรอผลเป็นระยะเวลานาน บางการศึกษาพบว่าระดับฮอร์โมน

ตารางที่ 60.2 การเปลี่ยนแปลงที่พบได้ในผู้ป่วย acromegaly

ระบบ	อาการแสดง	ภาพรังสี
กระโหลกและใบหน้า	• Prognathism • Jaw thickening • Teeth separation • Frontal bossing • Malocclusion • Nasal bone hypertrophy	• Thickening of the cranial vault and protuberances • Frontal internal hyperostosis • Hypertrophy of sinuses, *esp.* frontal sinuses
ผิวหนัง	• Sweaty and oily skin • Skin tag	
แขนขา	• Broaden extremities (hands and feet) • Fingers: widened, thickened and stubby • Soft tissue thickening	• Distal tufting of the phalanges • Widening of the base of phalanges with osteophyte formation • Enthesopathy (mineralisation of ligamentous insertion) • Widening of diaphysis in cortical bone • Widening of joint spaces
ข้อ	• Degenerative joints	• Widening of the joint spaces • Presence of osteophytes
ประสาท	• Carpal tunnel syndrome	
หัวใจ	• Hypertension • Cardiac hypertrophy	
การหายใจ	• Sleep apnea	
ไทรอยด์	• Thyroid nodule • Goiter	

สามารถกลับมาเป็นปกติได้ในผู้ป่วยถึงร้อยละ 70 ประมาณ 10 ปีหลังได้รับการฉายรังสี

■ *การรักษาด้วยยา* โดยมียา 2 กลุ่ม ได้แก่

- Dopamine agonist ที่มีในประเทศไทยได้แก่ bromocriptine สามารถลดระดับฮอร์โมน GH ได้

- Somatostatin analogue ซึ่งเป็นยาฉีด โดยสามารถลดระดับฮอร์โมน และลดขนาดของก้อนที่ต่อมใต้สมองได้

Prolactinoma

ภาวะที่ทำให้มีระดับ Prolactin ในเลือดสูง

• Hypothalamic-pituitary disorder

■ *เนื้องอก* ได้แก่ craniopharyngioma, germinoma, pituitary micro-macroadenoma

■ *Infiltrative disease* ได้แก่ sarcoidosis, TB, histiocytosis

■ *สาเหตุอื่นๆ* ได้แก่ empty sella, pituitary stalk section

• ยา ได้แก่ยาในกลุ่มต่างๆ ดังนี้

■ *Neuroleptic receptors blocker* ได้แก่ metoclopramide, sulpiride, domperidone, cimetidine

■ *ยาต้านภาวะซึมเศร้า* ได้แก่ amoxapine, imipramine, amitriptyline

■ *ยาลดความดันเลือด* ได้แก่ alpha-methyldopa, reserpine, calcium antagonists (verapamil)

■ *อื่นๆ* ได้แก่ estrogen, opiate

• ภาวะไทรอยด์ต่ำ (primary hypothyroidism)

• ภาวะตับวายหรือไตวายเรื้อรัง

• Neurogenic (chest or spine lesion, breast and nipple stimulation]

• Idiopathic

• Physiological condition ได้แก่ การตั้งครรภ์, การให้นมบุตร

อาการที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์

• ในผู้หญิงจะมาด้วยอาการสำคัญคือ น้ำนมไหล ไม่มีประจำเดือน หรือภาวะมีบุตรยาก โดยส่วนน้อยอาจมาด้วยอาการของก้อนที่กดเบียดลานประสาทตา หรือภาวะขาดฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง เนื่องจากผู้ป่วยหญิงส่วนใหญ่จะมาด้วย microprolactinoma

• ในผู้ชายส่วนใหญ่จะมาด้วยอาการของก้อนที่กดเบียดลานประสาทตา และภาวะขาดฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง เนื่องจากผู้ป่วยชายส่วนใหญ่จะมาด้วย macroprolactinoma

การวินิจฉัย (ภาพที่ 60.1)

• ส่งตรวจระดับ prolactin ในเลือด โดยต้องเจาะเลือดส่งตอนเช้าขณะอดอาหาร

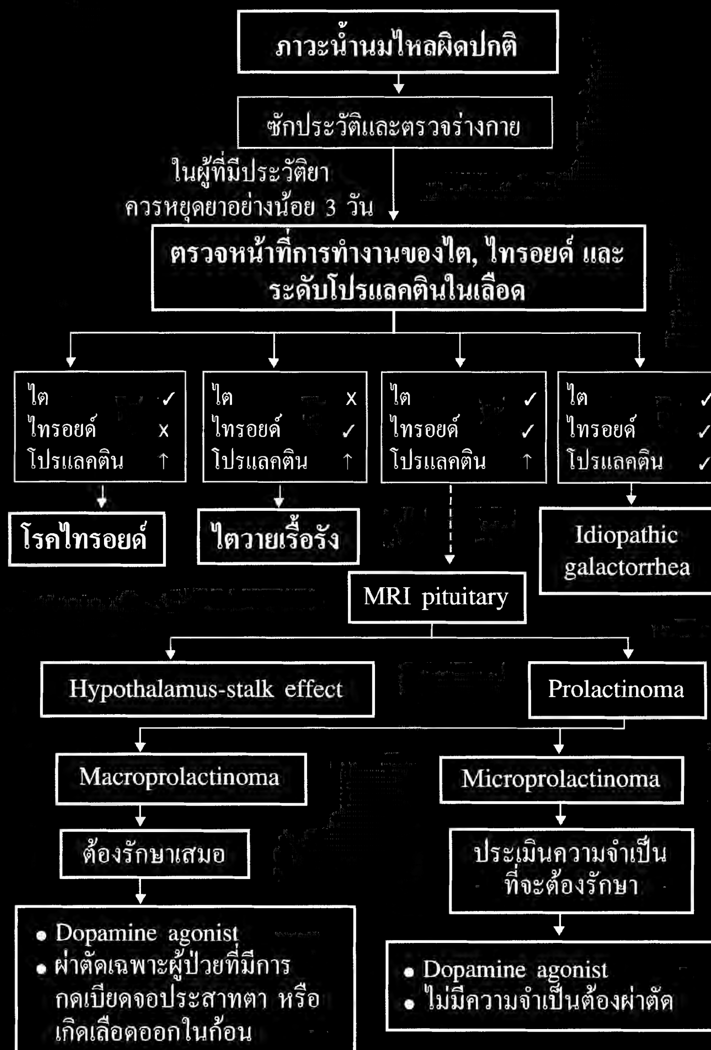
• ถ้าระดับ prolactin สูงกว่าปกติ ให้ซักประวัติเพิ่มเติมว่ามีภาวะที่ทำให้มีระดับ prolactin ในเลือดสูง โดยเฉพาะประวัติการใช้ยา ถ้ามีประวัติการใช้ยาใดๆ ควรงดการใช้ยาอย่างน้อย 3 วัน แล้วค่อยส่งตรวจระดับ prolactin ในเลือดซ้ำ

• ถ้าระดับ prolactin ในเลือดยังคงสูงกว่าปกติ หลังจากหยุดยา ควรตรวจเพิ่มเติมดังนี้

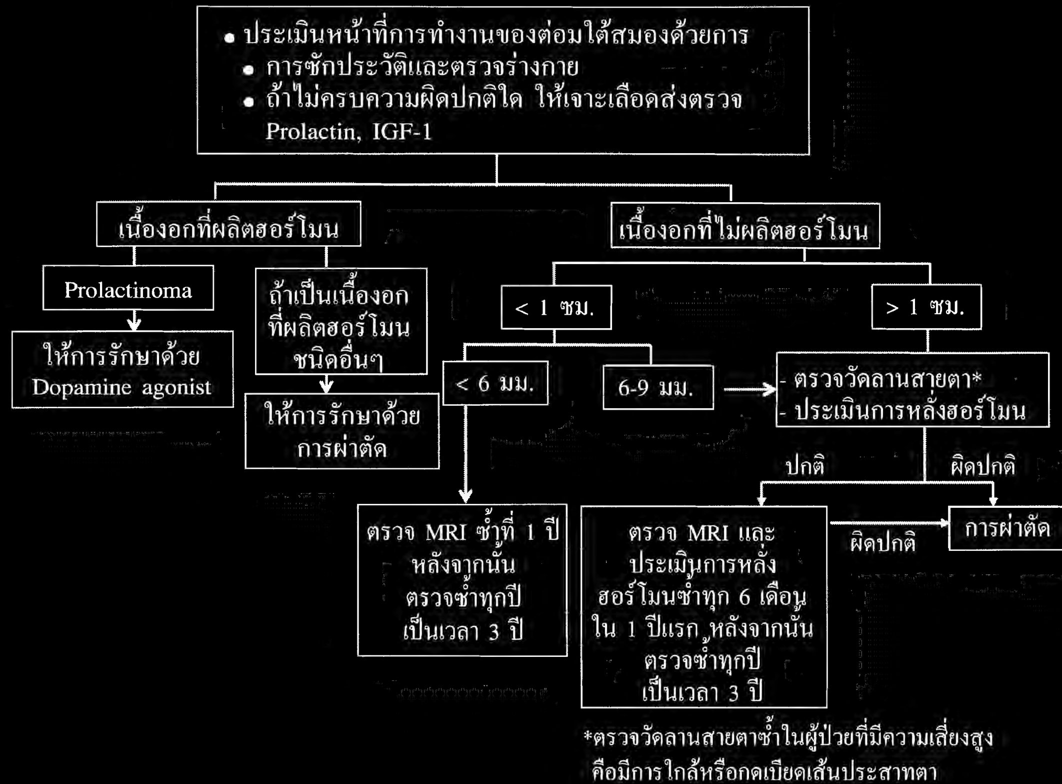
▪ ระดับไทรอยด์ฮอร์โมนในเลือด เพื่อประเมินว่าผู้ป่วยมีภาวะไทรอยด์ต่ำหรือไม่

▪ หน้าที่การทำงานของไต เพื่อประเมินภาวะไตวายเรื้อรัง

▪ การตรวจภาพรังสีและฮอร์โมนอื่นๆ ที่จำเป็นเพื่อประเมินขนาดก้อน และประเมินการทำงานของต่อมใต้สมอง (เฉพาะในผู้ป่วยที่มีก้อนขนาดใหญ่ > 1 ซม.)



ภาพที่ 60.1 การวินิจฉัยและรักษาภาวะน้ำนมไหลผิดปกติ



ภาพที่ 60.2 แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย pituitary incidentaloma

การรักษา

- ข้อบ่งชี้ในการรักษา
  - ก้อนที่ต่อมใต้สมองขนาดใหญ่ ทำให้มีอาการจากการกดเบียดเส้นประสาทตา มีภาวะพร่องฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง หรือมี CSF rhinorrhea
  - อาการจากการที่มีฮอร์โมน prolactin สูง ได้แก่ ประจำเดือนผิดปกติ (amenorrhea หรือ oligomenorrhea), มีบุตรยาก, มีภาวะ hypogonadism หรือมีภาวะมวลกระดูกบาง
  - ในผู้ป่วยบางรายที่มีน้ำนมไหลปริมาณมาก อาจจำเป็นต้องให้การรักษา
- วิธีการรักษา
  - *การรักษาด้วยยา dopamine agonist* ที่มีในประเทศไทยได้แก่ bromocriptine เป็น first-line treatment ทั้งสำหรับ microprolactinoma และ macroprolactinoma เนื่องจากก้อนจะตอบสนองต่อยาได้ดีมาก โดยระดับฮอร์โมน prolactin จะกลับมาเป็นปกติ และในผู้ป่วยที่มีก้อนขนาดใหญ่ที่มีการกดเบียดเส้นประสาทตา การได้ยาในกลุ่มนี้จะทำให้ก้อนมีขนาดเล็กลงได้ภายในเวลาเป็นสัปดาห์
  - *การผ่าตัด* ในปัจจุบันจะใช้กรณีที่มีปัญหาเลือดออกในก้อนต่อมใต้สมอง (pituitary apoplexy) หรือในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการได้ยา bromocriptine

Pituitary Incidentaloma

แนวทางการดูแลแสดงใน **ภาพที่ 60.2**

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. Pituitary tumours: acromegaly. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:555-74.
2. Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:575-96.
3. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Meta. 2009;23:625-38.
4. Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:667-75.

61 Thyrotoxicosis

ธาดา คุณาวิศรุต

ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ (Thyrotoxicosis) เกิดจากการมีฮอร์โมนไทรอยด์ในเลือดสูงกว่าปกติ การวินิจฉัยประกอบด้วย 2 ส่วน คือ การพิสูจน์ว่าเป็นไทรอยด์เป็นพิษและการหาสาเหตุของไทรอยด์เป็นพิษ

การพิสูจน์ว่าเป็นไทรอยด์เป็นพิษ

1. อาการ เหนื่อยง่าย ใจสั่น มือสั่น คอโต ร้อน หงุดหงิดง่าย ถ่ายอุจจาระบ่อย และมีน้ำหนักลด ส่วนน้อยมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นได้โดยเฉพาะในผู้ป่วยอายุน้อยเนื่องจากกินอาหารมากขึ้น[1] ในผู้หญิงอาจมีความผิดปกติของประจำเดือนทั้ง amenorrhea, oligomenorrhea ส่วนในผู้ชายอาจมี erectile dysfunction หรือ gynecomastia ได้ นอกจากนี้ควรสงสัยไทรอยด์เป็นพิษในผู้ป่วยทุกคนที่มีน้ำหนักลดโดยไม่ทราบสาเหตุ, มี atrial fibrillation ที่เกิดขึ้นใหม่, myopathy, pulmonary hypertension รวมทั้งผู้ป่วยเบาหวานที่เคยควบคุมได้ดีแต่ภายหลังกลับควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยสูงอายุอาจมีเพียงอาการอ่อนเพลีย ซึมเศร้า ไม่อยากอาหาร และท้องผูก ภาวะนี้เรียกว่า apathetic thyrotoxicosis[2]

2. อาการแสดง ได้แก่ lid retraction ซึ่งบ่งถึง sympathetic hyperactivity ไม่จำเพาะกับภาวะไทรอยด์เป็นพิษ อาการแสดงอื่นๆ ได้แก่ ผิวหนังอุ่นชื้น ผมเส้นเล็กและบางลง ความดันโลหิตสูงแบบซีสโตลิก, tremor และ proximal muscle weakness ยังมีอาการแสดงบางอย่าง ได้แก่ exophthalmos และ infiltrative dermopathy ซึ่งพบเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็น Graves' disease เท่านั้น ลักษณะต่อมไทรอยด์ใน Graves' disease จะโตทั่วๆ แต่ในผู้สูงอายุต่อมไทรอยด์อาจไม่โตได้ถึงร้อยละ 20 นอกจากนี้ต่อมไทรอยด์ไม่โตได้ใน factitious thyrotoxicosis หรือ struma ovarii ในขณะที่ถ้ามีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ขนาดใหญ่กว่า 3 ซม. ร่วมกับคลำต่อมไทรอยด์ส่วนอื่นไม่ได้ควรนึกถึงภาวะ toxic adenoma แต่ถ้ามีอาการกดเจ็บหรือเจ็บบริเวณไทรอยด์เวลากลืนและอาจร้าวไปที่หูหรือกรามควรคิดถึง subacute thyroiditis

3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Thyroid function test การตรวจคัดกรองที่ดีที่สุดคือการตรวจระดับ thyroid stimulating hormone (TSH) ในเลือด ส่วนมากผู้ป่วยต้องมีระดับ TSH ต่ำร่วมกับ free T4 และ T3 สูง แต่ในบางครั้งอาจพบ T3 สูงตัวเดียวโดยที่ free T4 ปกติ เรียกว่า T3 toxicosis พบได้ใน Graves' disease และ toxic nodular goiter เพราะภาวะเหล่านี้จะมีการหลั่ง T3 จากต่อมไทรอยด์เพิ่มขึ้นและ T4 จะเปลี่ยนเป็น T3 มากขึ้นที่เนื้อเยื่อส่วนปลาย[3] ภาวะนี้มักพบในบริเวณที่ปริมาณไอโอดีนต่ำ ตลอดจนในผู้ที่ได้รับยาต้านการทำงานของต่อมไทรอยด์ (antithyroid drug)[4] ส่วนภาวะที่ free T4 สูง TSH ต่ำ และ T3 ปกติ เรียกภาวะนี้ว่า T4 toxicosis พบได้ในผู้ป่วยที่เป็นไทรอยด์เป็นพิษร่วมกับภาวะอื่นที่ทำให้ T4 เปลี่ยนเป็น T3 ลดลง เช่น ความเจ็บป่วยอื่น (nonthyroidal illness)[5] หรือได้รับยาบางชนิด เช่น amiodarone เนื่องจาก amiodarone มีฤทธิ์ยับยั้งการเปลี่ยน T4 เป็น T3

การวินิจฉัยไทรอยด์เป็นพิษต้องตรวจ TSH ในเลือดเสมอเนื่องจากถ้าผู้ป่วยมีอาการของไทรอยด์เป็นพิษ มีระดับ T3 และ free T4 สูง แต่ TSH ปกติหรือสูง ต้องคิดถึงภาวะ resistant to thyroid hormone หรือ TSH producing pituitary adenoma ซึ่งมีการรักษาแตกต่างออกไป ในกรณีที่ TSH ต่ำเพียงตัวเดียว แต่ freeT4 และ T3 ปกติ เรียกภาวะนี้ว่า subclinical hyperthyroidism สรุปการแปลผล thyroid function test ในผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษแสดงใน **ตารางที่ 61.1**

Thyroid uptake อาจมีความจำเป็นเพื่อหาสาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ โดยที่ radioiodine uptake สูงบ่งถึงต่อมสร้างฮอร์โมนไทรอยด์ขึ้นใหม่ในขณะที่ thyroid uptake ต่ำบ่งบอกถึงต่อมไทรอยด์ถูกทำลายและมีการปล่อยฮอร์โมนที่สร้างไว้ก่อนหน้านี้เข้าสู่กระแสเลือด หรือมีเนื้อเยื่อของต่อมไทรอยด์อยู่นอกตำแหน่งต่อมไทรอยด์ปกติ เช่น struma ovarii ข้อบ่งชี้ในการตรวจ thyroid uptake คือ

1. ยืนยันการวินิจฉัยว่ามีภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานมากจริง
2. แยกสาเหตุของไทรอยด์เป็นพิษที่มีและไม่มีภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานมาก
3. เพื่อคำนวณปริมาณไอโอดีน I-131 ที่จะให้เพื่อ

ตารางที่ 61.1 การแปลผล thyroid function test ในภาวะไทรอยด์เป็นพิษ

T3 (FT3)	T4 (FT4)	TSH	ภาวะ
↑	↑	↓	ไทรอยด์เป็นพิษทั่วไป
↑	↔	↓	T3 toxicosis
↔	↑	↓	T4 toxicosis
↔	↔	↓	Subclinical hyperthyroidism
↑	↑	↑, ↔	TSH producing pituitary adenoma, resistance to thyroid hormone

การรักษา

4. ตรวจความผิดปกติของ organification ภายในต่อมไทรอยด์

Thyroid scan มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษที่ตรวจพบก้อนที่ต่อมไทรอยด์ (thyroid nodularity)

การแยก Graves' disease ออกจาก thyroiditis นอกจาก thyroid uptake แล้วการตรวจบางอย่างอาจช่วยบ่งว่าสาเหตุของไทรอยด์เป็นพิษ น่าจะเกิดจาก Graves' disease ได้ เช่น

- T3/T4 ratio > 20 (T3 เป็น นก./ดล. และ T4 เป็น มคก./ดล.)[6]
- FreeT3/free T4 ratio > 0.3 (หน่วยเป็นพิโคโมลต่อลิตร)[7]
- การตรวจพบ TSH receptor antibody

การหาสาเหตุของไทรอยด์เป็นพิษ

จำแนกตามสาเหตุได้ 2 ประเภท ได้แก่

1. ไทรอยด์เป็นพิษโดยต่อมไทรอยด์ทำงานไม่มากกว่าปกติ ได้แก่ ต่อมไทรอยด์อักเสบ การได้รับฮอร์โมน thyroxine

2. ไทรอยด์เป็นพิษเนื่องจากต่อมไทรอยด์ทำงานมากกว่าปกติ ได้แก่ Graves' disease, toxic adenoma และ toxic multinodular goiter เป็นต้น

ไทรอยด์เป็นพิษโดยต่อมไทรอยด์ทำงานไม่มากกว่าปกติ

1. Thyroiditis อาการไทรอยด์เป็นพิษมักสั้นกว่า 3 เดือน ถ้าเป็น subacute thyroiditis จะมีอาการเจ็บบริเวณต่อมไทรอยด์และอาจร้าวไปหู ตรวจร่างกายพบต่อมไทรอยด์โตแข็ง พบ erythrocyte sedimentation rate (ESR) สูงโดยมักสูงกว่า 50 มม./ชม.[8] T3/T4 ratio < 20 และ thyroid uptake ต่ำ การรักษา ทำได้โดยให้ยากลุ่ม beta blocker ในกรณีที่มีอาการใจสั่น มือสั่น ถ้ามีอาการเจ็บที่ต่อมไทรอยด์ให้ ibuprofen 1,200 มก./วัน ถ้าไม่ดีขึ้นใน 2-3 วัน ให้หยุดยาและเปลี่ยนเป็น prednisolone 30-40 มก./วัน หลังให้ prednisolone อาการจะดีขึ้นใน 1-2 วัน หลังจากนั้นให้ลด prednisolone 5-10 มก./สัปดาห์จนหยุดยาได้

2. Factitious thyrotoxicosis ผู้ป่วยมีประวัติกำลังได้รับ thyroxine ขนาดต่อมไทรอยด์ไม่โตและระดับ thyroglobulin ไม่สูง

ไทรอยด์เป็นพิษเนื่องจากต่อมไทรอยด์ทำงานมากกว่าปกติ

1. Graves' disease มีอาการไทรอยด์เป็นพิษนานกว่า 3 เดือน ตรวจร่างกายพบต่อมไทรอยด์โตขึ้นทั่วๆ ไปร่วมกับ thyroid bruit, ophthalmopathy และ dermopathy พบ T3/T4 ratio > 20 และ thyroid uptake สูง

2. Toxic adenoma มีอาการไทรอยด์เป็นพิษ คลำได้ thyroid nodule 1 ก้อนที่มีขนาดโตกว่า 3 ซม. โดยที่ต่อมไทรอยด์ส่วนที่เหลือมีขนาดเล็กมากจนคลำไม่ได้ thyroid scan พบ hot nodule

3. Toxic multinodular goiter มีอาการไทรอยด์เป็นพิษ คลำต่อมไทรอยด์ได้ก้อนหลายก้อน และผล thyroid scan พบทั้ง hot และ cold nodule

สรุปวิธีการจำแนกสาเหตุไทรอยด์เป็นพิษดังแสดงใน **ตารางที่ 61.2**

การรักษาภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานมากกว่าปกติ

1. การรักษาตามอาการ ได้แก่ การให้ beta-blocker เนื่องจากเนื้อเยื่อต่างๆ ในภาวะไทรอยด์เป็นพิษจะมีการเพิ่มขึ้นของจำนวน beta-adrenergic receptor[9] ทำให้อาการต่างๆ ดีขึ้นได้อย่างรวดเร็ว เช่น ใจสั่น หัวใจ

ตารางที่ 61.2 การจำแนกสาเหตุไทรอยด์เป็นพิษจากประวัติ ตรวจร่างกาย และ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

สาเหตุ	ระยะเวลาที่มีอาการไทรอยด์เป็นพิษ	อาการและอาการแสดง	การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	**Thyroid uptake** (ร้อยละ)	**Thyroid scan**
Graves' disease	> 3 เดือน	Thyroid bruit, ophthalmopathy, dermopathy,	T3/T4 ratio > 20	35-95	homogeneous
Toxic adenoma		ก้อนขนาด > 3 ซม. และคลำต่อมส่วนที่เหลือไม่ได้		20-60	Hot nodule
Toxic multinodular goiter		ตรวจพบก้อนหลายก้อน		20-60	Hot with cold nodule
Subacute thyroiditis	< 3 เดือน	ต่อมแข็งและกดเจ็บ	T3/T4 ratio <20 ESR ↑	0-2	Little or no uptake
Silent thyroiditis	< 3 เดือน พบบ่อยในผู้ป่วยหลังคลอดบุตร	ต่อมค่อนข้างแข็ง	T3/T4 ratio <20 Thyroid antibody เป็นบวก	0-2	Little or no uptake
Factitious		ต่อมไม่โต	Thyroglobulin ต่ำ	0-2	Little or no uptake
Struma ovarii		ต่อมไม่โต		0-2	Uptake in ovary

เต้นเร็ว มือสั่น ขี้ร้อน และถ่ายอุจจาระบ่อย นอกจากนี้ propranolol ขนาดสูงกว่า 160 มก./วัน สามารถลด T3 ได้ร้อยละ 30 โดยเกิดจากการยับยั้ง 5' monodeiodinase ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน T4 เป็น T3[10]

2. การลดการสร้างฮอร์โมนไทรอยด์ มี 3 วิธี ได้แก่ ยาต้านไทรอยด์ (antithyroid drug), ไอโอดีน-131 และการผ่าตัด ซึ่งแต่ละวิธีมีข้อดีและข้อเสียดังแสดงใน **ตารางที่ 61.3**

สำหรับการรักษา Graves' disease นั้นสามารถรักษาได้ทั้ง 3 วิธี โดยต้องพิจารณาถึงการรักษาที่เหมาะสมเป็นรายๆไป ในขณะที่ toxic adenoma หรือ toxic multinodular goiter ไม่สามารถรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ได้ เนื่องจากหลังหยุดยาดังกล่าว อาการไทรอยด์เป็นพิษจะเกิดขึ้นมาใหม่

ยาต้านไทรอยด์

ในประเทศไทยมียาต้านไทรอยด์ 2 ชนิด ได้แก่ methimazole (MMI) และ propylthiouracil (PTU) ยาที่ควรใช้รักษาผู้ป่วย Graves' disease ทั่วไปคือ MMI เพราะให้วันละ 1 ครั้งได้ในขณะที่ PTU ต้องให้มากกว่าวันละครั้ง และในกรณีที่ต้องได้รับไอโอดีน-131 การได้รับ PTU มาก่อนจะมีโอกาสล้มเหลวได้บ่อยกว่าผู้ป่วยที่ได้ MMI[11] อีกทั้ง MMI มีผลข้างเคียงน้อยกว่า

ผลข้างเคียงของยาต้านไทรอยด์[12]

1. Agranulocytosis มักเกิดใน 3 เดือนแรก แต่มีรายงานหลังจากรักษาเป็นปีได้ โดยถ้าเป็น MMI จะมีลักษณะเป็น dose dependent แต่ PTU เป็น idiosyncracy ผู้ป่วยจะมีอาการเจ็บคอและไข้สูง ดังนั้นจึงควรแนะนำผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับยาต้านไทรอยด์ให้หยุดยาและมาพบแพทย์ทันทีที่มีอาการไข้สูงและเจ็บคอ และห้ามใช้ยาต้านไทรอยด์อีกในผู้ป่วยที่เคยเกิด agranulocytosis

2. พิษต่อตับ โดย PTU ทำให้เกิด hepatitis มักเกิดใน 3 เดือนแรก ในขณะที่ MMI ทำให้เกิด cholestasis เนื่องจากกลไกการเกิดพิษต่อตับของยา 2 ชนิดนี้ต่างกันจึงสามารถสลับเปลี่ยนใช้ยาอีกตัวได้แต่ต้องใช้อย่างระมัดระวัง

3. Vasculitis พบใน PTU มากกว่า MMI โดยจะมี acute kidney injury, ข้ออักเสบ, แผลที่ผิวหนัง, vasculitic rash, ไซนัสอักเสบและไอเป็นเลือด การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบ antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) ให้ผลบวก ถ้าเกิดผลข้างเคียงชนิดนี้ไม่ควรใช้

ตารางที่ 61.3 ข้อดีและข้อเสียของการรักษาภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานมากกว่าปกติแต่ละวิธี[8]

การรักษา	ข้อบ่งชี้	ข้อห้าม
ยาต้านไทรอยด์	1. ผู้ที่มีโอกาสโรคสงบ (remission) สูงได้แก่ เพศหญิงที่มีอาการไม่มากร่วมกับต่อมไทรอยด์โตไม่มาก และ TSH receptor antibody ปริมาณน้อย 2. อาจมีชีวิตอีกไม่นาน 3. ไม่สามารถปฏิบัติตาม radiation safety ได้ 4. เคยผ่าตัดหรือฉายแสงบริเวณคอมาก่อน 5. Graves' ophthalmopathy ตั้งแต่ระดับความรุนแรงปานกลางขึ้นไป	แพ้ยาอย่างรุนแรง
ไอโอดีน-131	1. คาดว่าจะตั้งครรภ์ในอีก 6 เดือนข้างหน้าขึ้นไป 2. มีโรคประจำตัวที่เสี่ยงต่อการผ่าตัด เคยผ่าตัดหรือฉายแสงบริเวณคอมาก่อน 3. มีข้อห้ามใช้ ATD	1. ตั้งครรภ์ 2. ให้นมบุตร 3. มีหรือสงสัยว่ามีมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์
การผ่าตัด	1. มีอาการที่เกิดจากการกดทับจากต่อมไทรอยด์ หรือต่อมไทรอยด์ที่มีขนาดใหญ่ > 80 กรัม 2. Iodine uptake ต่ำ 3. มีหรือสงสัยว่าจะมีมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ร่วมด้วย 4. จะตั้งครรภ์ภายใน 6 เดือน	มีโรคประจำตัวที่เสี่ยงต่อการผ่าตัด

ยาต้านไทรอยด์อีก

4. อาการคันและผื่น รักษาด้วย antihistamine โดยไม่ต้องหยุดยาต้านไทรอยด์เดิม หรืออาจให้ antihistamine ร่วมกับเปลี่ยนยาต้านไทรอยด์เป็นอีกชนิดหนึ่ง แต่การเปลี่ยนยายังมีโอกาสเกิดผื่นคันได้ร้อยละ 50[12]

ถึงแม้ว่า MMI จะเป็นที่นิยมกว่า PTU แต่ในบางกรณีแนะนำให้ใช้ PTU มากกว่า MMI[13] ได้แก่

1. ในหญิงตั้งครรภ์ช่วงไตรมาสแรก เนื่องจาก MMI มีรายงานว่าเกิด scalp defect และ aplasia cutis ได้

2. รักษา thyroid storm เนื่องจาก PTU มีฤทธิ์ยับยั้งการเปลี่ยน T4 เป็น T3 ทำให้ระดับ T3 ลดลงได้

3. ใช้ในผู้ที่แพ้ MMI ที่ไม่ใช่ agranulocytosis และไม่สามารถรักษาด้วยไอโอดีน-131 หรือผ่าตัดได้

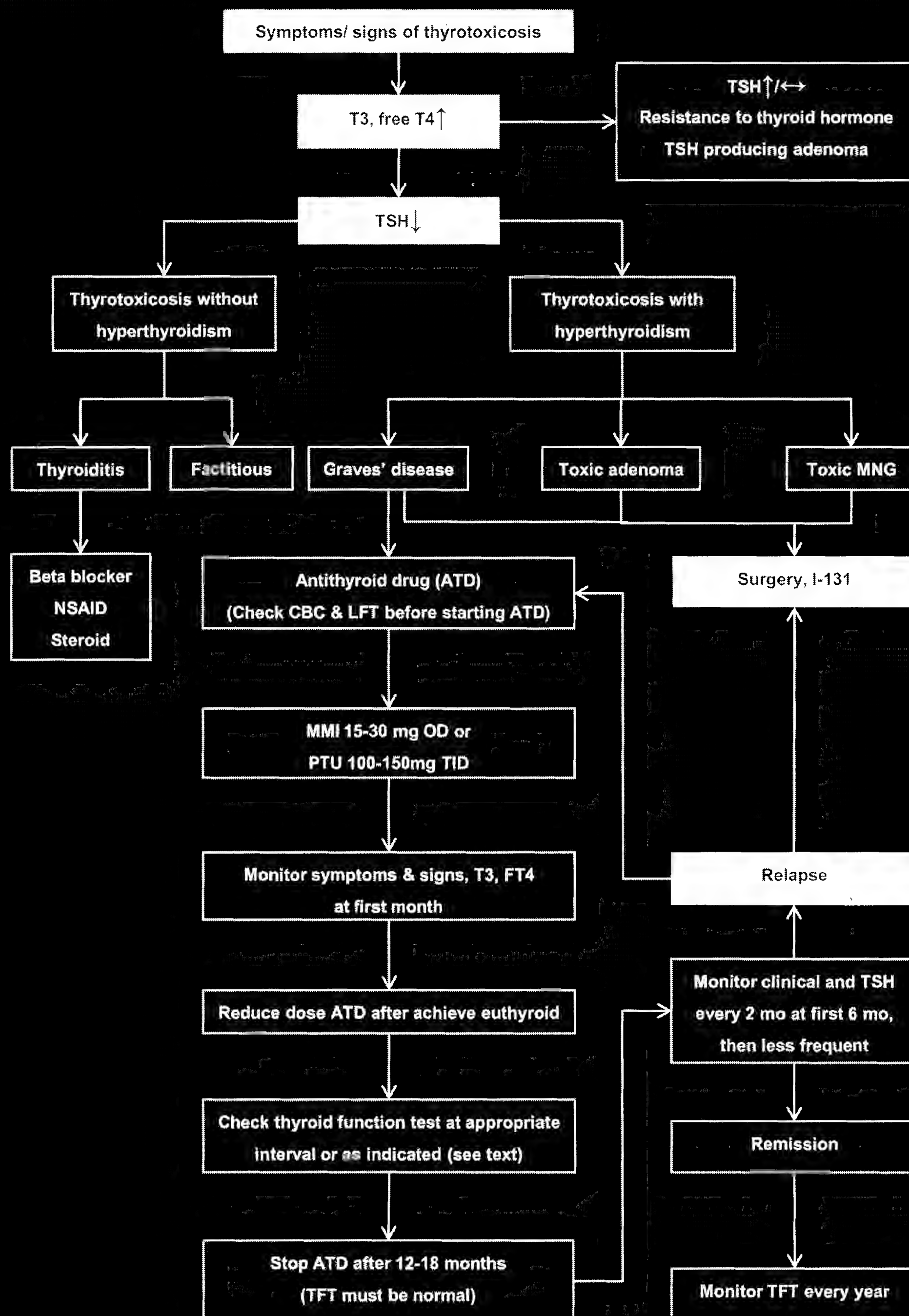
ก่อนเริ่มยาควรตรวจ CBC และการทำงานของตับ ถ้า absolute neutrophil count < 500 ตัว/มม.[3] หรือ transaminase > 5 เท่าถือเป็นข้อห้ามในการให้ยาต้านไทรอยด์[8] ควรตรวจ CBC เนื่องจากยากลุ่มนี้ทำให้เกิด agranulocytosis ได้ดังกล่าวแต่ในขณะเดียวกัน Graves' disease เองก็ทำให้มีเม็ดเลือดขาวต่ำได้เช่นกันเป็นผลจาก antineutrophilic antibodies[14] จึงควรตรวจ CBC ไว้เป็นพื้นฐาน[12]

การติดตามการรักษาผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านไทรอยด์ (ภาพที่ 61.1)

1. ติดตามอาการผู้ป่วย 2-4 สัปดาห์หลังให้ยาเพื่อดูว่าอาการดีขึ้นหรือไม่ โดยการชั่งน้ำหนัก ตรวจการเต้นของชีพจร ตรวจขนาดของต่อมไทรอยด์ และตาโปนว่ามีการเปลี่ยนแปลงหรือไม่ นอกจากนี้อาจส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อดูระดับฮอร์โมนเฉพาะ T3 และ free T4 โดยไม่ต้องตรวจ TSH เพราะ TSH สามารถต่ำได้นานหลายเดือน

2. เมื่อเข้าสู่ภาวะ euthyroid จากอาการและการตรวจทางห้องปฏิบัติการแล้ว ควรลดยาต้านไทรอยด์ลงประมาณร้อยละ 30-50 เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะไทรอยด์ต่ำจากยา ผู้ป่วยส่วนมากสามารถควบคุมโรคได้โดยใช้ยาขนาดต่ำ (MMI 5-10 มก./วัน หรือ PTU 100-200 มก./วัน)[12] จากนั้นตรวจติดตามทุก 3-4 เดือน โดยไม่จำเป็นต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการทุกครั้ง แต่ควรตรวจทางห้องปฏิบัติการในกรณีที่สงสัยว่าเกิดภาวะต่อมไทรอยด์สูงหรือต่ำเกินไป ก่อนหยุดยา หรือในหญิงมีครรภ์

3. ให้ยานาน 12-18 เดือนจึงพิจารณาหยุดยาได้ ก่อนหยุดยาผลตรวจ free T4, T3 และ TSH ต้องปกติทั้ง 3 ตัว



ภาพที่ 61.1 การดูแลรักษาผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษ

4. หลังหยุดยาจะเกิดไทรอยด์เป็นพิษซ้ำได้บ่อยในช่วงปีแรก ดังนั้นควรตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ทุก 2 เดือนในช่วง 6 เดือนแรก จากนั้นตรวจปีละครั้ง เนื่องจากร้อยละ 15 ของผู้ป่วย Graves' disease ที่ได้รับยาต้านไทรอยด์สามารถเกิดภาวะไทรอยด์ต่ำได้เองจากการทำลายโดยกระบวนการออโตอิมมูน

5. ไม่จำเป็นต้องตรวจการทำงานของตับและความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดเป็นประจำ นอกจากมีข้อบ่งชี้

เอกสารอ้างอิง

1. Nordyke RA, Gilbert FI, Jr., Harada AS. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. Arch Intern Med 1988; 148:626-31.
2. Thomas FB, Mazzaferri EL, Skillman TG. Apathetic thyrotoxicosis: A distinctive clinical and laboratory entity. Ann Intern Med 1970;72:679-85.
3. Laurberg P, Vestergaard H, Nielsen S, et al. Sources of circu-

lating 3,5,3'-triiodothyronine in hyperthyroidism estimated after blocking of type 1 and type 2 iodothyronine deiodinases. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2149-56.
4. Chen JJ, Ladenson PW. Discordant hypothyroxinemia and hypertriiodothyroninemia in treated patients with hyperthyroid Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:102-6.
5. Caplan RH, Pagliara AS, Wickus G. Thyroxine toxicosis. A common variant of hyperthyroidism. JAMA 1980:1934-8.
6. Amino N, Yabu Y, Miki T, et al. Serum ratio of triiodothyronine to thyroxine, and thyroxine-binding globulin and calcitonin concentrations in Graves' disease and destruction-induced thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metab 1981;53:113-6.
7. Izumi Y, Hidaka Y, Tada H, et al. Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis. Clin Endocrinol (Oxf) 2002; 57:51-8.
8. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 2011;21:593-646.
9. Geffner DL, Hershman JM. Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. Am J Med 1992;93:61-8.
10. Wiersinga WM, Touber JL. The influence of beta-adrenoceptor blocking agents on plasma thyroxine and triiodothyronine. J Clin Endocrinol Metab 1977;45:293-8.
11. Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:685-7.
12. Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med 2005;352:905-17.
13. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, et al. The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 2009;19:673-4.
14. Weitzman SA, Stossel TP, Harmon DC, Daniels G, Maloof F, Ridgway EC. Antineutrophil autoantibodies in Graves' disease. Implications of thyrotropin binding to neutrophils. J Clin Invest 1985;75:119-23.

62 Hypothyroidism

ธาดา คุณาวิศรุต

บทนำ

ภาวะไทรอยด์ต่ำ (hypothyroidism) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยโดยมีความชุกประมาณร้อยละ 5-10[1,2] ขึ้นอยู่กับเกณฑ์ของระดับ TSH ที่นำมาใช้วินิจฉัยภาวะไทรอยด์ต่ำ แบ่งได้เป็น overt hypothyroidism และ subclinical hypothyroidism (คือ TSH สูงกว่าปกติ แต่ freeT_4 ปกติ)

สาเหตุ

สาเหตุของภาวะไทรอยด์ต่ำที่พบบ่อยที่สุดคือ ภาวะขาดไอโอดีน แต่ในประเทศที่มีไอโอดีนเพียงพอ สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดเกิดจาก Hashimoto's thyroiditis ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ autoimmune thyroid diseases (AITDs) การวินิจฉัย AITDs ทำได้โดย การตรวจพบ anti-thyroid antibody (anti-thyroglobulin antibodies, anti-thyroid peroxidase antibodies หรือ TSH receptor antibodies) สูงขึ้น ซึ่งพบได้ร้อยละ 75 ของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามพบว่าในคนที่ไม่เป็นโรค AITDs สามารถพบ anti-thyroglobulin antibodies และ antithyroid peroxidases (TPOAb) ได้ร้อยละ 10 และ 11 ตามลำดับ[2] ผู้ป่วยส่วนมากที่เป็น AITDs จะมีการทำงานของไทรอยด์ปกติ (euthyroid) ในกรณีที่เป็น subclinical hypothyroidism และมี TPOAb สูงจะมีโอกาสเกิด overt hypothyroidism ประมาณร้อยละ 4.3 ต่อปี[3] ในปัจจุบันสาเหตุของภาวะไทรอยด์ต่ำที่พบบ่อยมากขึ้นคือการได้รับไอโอดีนรังสี หรือการผ่าตัดเพื่อรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษ นอกจากนี้ยังมียาบางอย่างที่ทำให้เกิดภาวะไทรอยด์ต่ำ เช่น ยาในกลุ่ม tyrosine kinase inhibitors เชื่อว่าทำให้เลือดไปเลี้ยงต่อมไทรอยด์ลดลง และ deiodinase ชนิดที่ 3 ทำงานมากขึ้น[4]

สาเหตุอีกอย่างหนึ่งของภาวะไทรอยด์ต่ำ ได้แก่ central hypothyroidism ที่เกิดจากโรคของต่อมใต้สมองหรือไฮโปทาลามัส ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะพบ freeT_4 ต่ำ แต่ TSH อาจต่ำ ปกติ หรือสูงกว่าปกติเล็กน้อย (มักจะไม่เกิน 7 mIU/L)[5] ซึ่งเกิดจาก TSH ที่เป็น bioinactive

เนื่องจากภาวะออโตอิมมูนเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะไทรอยด์ต่ำ ดังนั้นโรคที่อาจพบร่วมกับภาวะไทรอยด์ต่ำ ได้แก่ โรคที่เกิดจากกลไกออโตอิมมูนอื่นๆ เช่น เบาหวานชนิดที่ 1, pernicious anemia, primary adrenal failure (Addison's disease), myasthenia gravis, celiac disease, rheumatoid arthritis, SLE เป็นต้น นอกจากนี้การเกิดโรคทางออโตอิมมูนหลายอย่างร่วมกันและมีความผิดปกติทางพันธุกรรม ได้แก่ กลุ่มอาการ syndrome of multiple autoimmune endocrinopathies (MAEs) ซึ่งแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ

MAE1 ประกอบด้วย hypoparathyroidism, Addison's disease และ mucocutaneous candidiasis (ภาวะนี้พบ autoimmune thyroiditis ได้ ร้อยละ 10-15 แต่ไม่ถือเป็นเกณฑ์การวินิจฉัย)

MAE2 (Schmidt's disease) ประกอบด้วย Addison's disease, autoimmune thyroiditis และเบาหวานชนิดที่ 1 โดยต้องพบ 2 ใน 3 ข้อจึงให้การวินิจฉัย

การวินิจฉัย

1. อาการและอาการแสดง ที่พบบ่อยของภาวะไทรอยด์ต่ำได้แก่ ผิวแห้ง หนาวง่าย อ่อนเพลีย เป็นตะคริว เสียงแหบ และท้องผูก ส่วนอาการที่พบไม่บ่อยและพบในกรณีที่เป็นภาวะไทรอยด์ต่ำขั้นรุนแรง ได้แก่ carpal tunnel syndrome, sleep apnea เป็นต้น

2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อวินิจฉัยภาวะไทรอยด์ต่ำ ได้แก่ การส่งตรวจ Free T4 และ TSH การแปลผลการตรวจแสดงใน**ตารางที่ 62.1**

ตารางที่ 62.1 การแปลผลการตรวจฮอร์โมนไทรอยด์เพื่อวินิจฉัยภาวะไทรอยด์ต่ำ

Free T4	TSH	ภาวะ/โรคที่คิดถึง
ต่ำ	สูง	Primary hypothyroidism
ต่ำ	ต่ำ, ปกติ, สูงเล็กน้อย	Central hypothyroidism
ปกติ	สูง	Subclinical hypothyroidism, adrenal insufficiency

การรักษา

การรักษาภาวะไทรอยด์ต่ำควรรักษาเมื่อเป็น overt hypothyroidism, subclinical hypothyroidism ที่ TSH >10 mIU/L หรือ TSH 4.12-10 mIU/L ร่วมกับ TPOAb ให้ผลบวก หรือมีโรคหัวใจเช่น หัวใจล้มเหลวหรือ atherosclerotic cardiovascular disease ด้วยขนาดของ L-thyroxine ดังนี้

1. กรณีที่ไทรอยด์ยังมีการทำงานอยู่บ้างจะต้องการประมาณ 1.6 มคก./กก.วัน
2. กรณีไม่มีการทำงานของไทรอยด์เลย เช่น หลังผ่าตัด อาจต้องการปริมาณ L-thyroxine มากกว่า 1.6 มคก./กก./วัน
3. กรณีที่เป็น subclinical hypothyroidism ขนาดยาที่ให้ขึ้นอยู่กับระดับ TSH ดัง **ตารางที่ 62.2**

แต่ถ้าผลเลือดเป็น subclinical hypothyroidism ที่เกิดจาก adrenal insufficiency ให้แก้ไขภาวะ adrenal insufficiency แล้วระดับ TSH จะกลับเป็นปกติเอง แต่ถ้าสงสัยว่าผู้ป่วยจะมี adrenal insufficiency ร่วมกับภาวะไทรอยด์ต่ำควรให้การแก้ไขภาวะ adrenal insuffucuency ก่อนแล้วจึงให้ L-thyroxine เพราะถ้าหากให้ L-thyroxine ไปก่อน L-thyroxine ที่ให้ไปจะเพิ่มเมตาบอลิซึมของ cortisol ทำให้ผู้ป่วยอาจเกิด adrenal crisis ได้

นอกจากนี้ในกรณีที่ผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปี ควรเริ่มยาในขนาดน้อยก่อน กล่าวคือ ถ้าอายุมากกว่า 50 ปี แต่ไม่มีโรคหัวใจขาดเลือด ขนาดยาเริ่มต้นควรเป็น 50 มคก./วัน แต่ถ้ามีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบร่วมด้วยควรเริ่มยาในขนาด 12.5 มคก./วัน

ปกติยา L-thyroxine ที่รับประทานจะถูกดูดซึมประมาณ ร้อยละ 70 ดังนั้นการกินยา L-thyroxine ให้ได้ผลดีที่สุดควรให้ยา 60 นาทีก่อนอาหารเช้าหรือ 4 ชม. หลังอาหารเย็น และควรกินในขณะท้องว่าง การรับประทานพร้อมอาหารจะทำให้ยาดูดซึมน้อยลง นอกจากนี้อาหารบางอย่างยังทำให้ยาดูดซึมน้อยลงได้แก่ อาหารที่มีกากใยสูง นมถั่วเหลือง เป็นต้น อีกทั้งมียาหลายชนิดรบกวนการดูดซึม L-thyroxine ด้วยได้แก่ oral bisphosphonate, bile acid sequestrant, วิตามินที่มีเหล็กหรือแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ และยาลดกรด เป็นต้น นอกจากนี้โรคบางอย่างก็ทำให้การดูดซึม L-thyroxine ลดลง ได้แก่ celiac disease, biliary cirrhosis, achlorhydria และ jejunoileal bypass surgery

ตารางที่ 62.2 ขนาดยา L-thyroxine ที่ควรให้ในผู้ป่วย subclinical hypothyroidism

ระดับ **TSH (mIU/L)**	ปริมาณ **L-thyroxine** (มคก./วัน)
4-8	25
8-12	50
>12	75

หลังใช้ยาควรติดตามผลการรักษาด้วยการตรวจเลือดเพื่อดูว่าปริมาณยาที่ให้เหมาะสมด้วยการตรวจ TSH และ Free T_4 (ตรวจ Free T_4 เพียงอย่างเดียวในกรณีที่เป็น central hypothyroidism) โดยทำการตรวจที่ 4-8 สัปดาห์หลังเริ่มรักษา โดยวันที่มาตรวจเลือดยังไม่ต้องรับประทานยา เนื่องจากถ้าทานยาแล้วตรวจเลือดจะทำให้ค่า Free T_4 สูงขึ้นกว่าที่ควรจะเป็นชั่วคราวประมาณร้อยละ 20[6] ถ้า TSH ยังสูงกว่าเป้าหมาย (มากกว่า 4.12 mIU/L) ให้เพิ่ม L-thyroxine ประมาณ 12.5-25 มคก./วัน (90-180 มคก./สัปดาห์) ถ้าหากต้องใช้ปริมาณ L-thyroxine มากกว่า 200 มคก./วัน แล้ว TSH ยังสูง อาจเกิดจากกินยาไม่สม่ำเสมอ หรือมีปัญหาการดูดซึมยา หาก TSH ได้ระดับที่ต้องการแล้ว ควรตรวจซ้ำที่ 6 เดือนและทุก 1 ปีตามลำดับ

ในกรณีตั้งครรภ์ ควรใช้การวัด total T_4 จะดีกว่าการวัด FreeT_4 เนื่องจากในหญิงตั้งครรภ์ค่า FreeT_4 อาจต่ำกว่าความเป็นจริง เพราะขณะตั้งครรภ์มีการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนในเลือด โดยค่าปกติของ total T4 ขณะตั้งครรภ์จะมากกว่าค่าปกติของคนทั่วไปประมาณ 1.5 เท่า ซึ่งเป็นผลมาจาก T_4 binding globulin เพิ่มมากขึ้นขณะตั้งครรภ์ แต่ถ้าในอนาคตมีค่าปกติของวิธีตรวจและ trimester specific สำหรับ direct immunoassay ก็สามารถใช้การวัด FreeT_4 ได้ ส่วนค่าปกติของ TSH ในขณะตั้งครรภ์แบ่งตามไตรมาส โดยค่า TSHสูงสุดของไตรมาสที่ 1 ไม่ควรเกิน 2.5 mIU/L ส่วนไตรมาสที่ 2 และ 3 ไม่ควรเกิน 3 mIU/L ตามลำดับ[7] และในหญิงที่มีภาวะไทรอยด์ต่ำและวางแผนจะตั้งครรภ์ควรให้ L-thyroxine ในขนาดที่ทำให้ TSH < 2.5 mIU/L ก่อนตั้งครรภ์

เอกสารอ้างอิง

1. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000;160:526-34.

2. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002;87:489-99.
3. Huber G, Staub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:3221-6.
4. Kappers MH, van Esch JH, Smedts FM, et al. Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:3087-94.
5. Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, Faglia G, Weintraub BD. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism. Effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. N Engl J Med 1985; 312:1085-90.
6. Ain KB, Pucino F, Shiver TM, Banks SM. Thyroid hormone levels affected by time of blood sampling in thyroxine-treated patients. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 1993;3:81-5.
7. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 2011;21:1081-125.

63 Thyroid Nodule

ธาดา คุณาวิศรุต

บทนำ

ก้อนบริเวณต่อมไทรอยด์ (thyroid nodule) เป็นภาวะที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติโดยพบได้ร้อยละ 19-67 หากตรวจด้วยอัลตราซาวนด์[1] และร้อยละ 1-5[2,3] หากตรวจโดยใช้มือคลำ ผู้ป่วยส่วนมากมักมาด้วยอาการมีก้อนที่คอ หรืออาจพบจากการตรวจทางรังสีแล้วพบก้อนโดยบังเอิญ (thyroid incidentaloma) โดยทั่วไปขนาดก้อนโตกว่า 1 ซม. เท่านั้นที่ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติม ยกเว้นในกรณีที่ก้อนมีความเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็งสูง เช่น ลักษณะจากอัลตราซาวนด์ที่สงสัยว่าจะเป็นมะเร็ง หรือตรวจพบว่ามีต่อมน้ำเหลืองโตร่วมด้วย หรือมีประวัติได้รับการฉายรังสี บริเวณศีรษะและคอมาก่อน ตลอดจนมีประวัติญาติสายตรงลำดับแรกเป็นมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ ซึ่งประวัติเหล่านี้เพิ่มความเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ ในกรณีที่ได้รับการตรวจ ^{18}FDG-PET และตรวจพบก้อนที่ต่อมไทรอยด์ติดรังสีมากกว่าปกติ โอกาสที่จะเป็นมะเร็งสูงถึงร้อยละ 33 และอาจเป็นมะเร็งที่รุนแรง[4] จึงควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมในขณะที่ก้อนที่ต่อมไทรอยด์ทั่วไปมีโอกาสที่จะเป็นมะเร็งประมาณร้อยละ 5[5]

การวินิจฉัยมะเร็งต่อมไทรอยด์

ต้องอาศัยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ประวัติที่สำคัญ ได้แก่ เคยได้รับการฉายแสงบริเวณศีรษะหรือลำคอมาก่อน มีประวัติญาติสายตรงเป็นมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ ก้อนโตเร็ว เสียงแหบ เป็นต้น ส่วนการตรวจร่างกายที่สำคัญ ได้แก่ การตรวจพบต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอโต ก้อนติดกับเนื้อรอบๆ โดยการคลำพบว่าก้อนไม่ขยับ หรือการตรวจพบ vocal cord paralysis[6] นอกจากนี้ควรซักประวัติในแง่ของการทำงานของต่อมไทรอยด์โดยเฉพาะไทรอยด์เป็นพิษ มีความสำคัญเนื่องจากพบว่าหากก้อนที่ต่อมไทรอยด์ทำงานมากกว่าปกติโอกาสที่ก้อนนั้นจะเป็นมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์พบได้น้อยมาก โดยผู้ป่วยมักจะอาการของไทรอยด์เป็นพิษ ได้แก่ เหนื่อยง่าย ใจสั่น น้ำหนักลด เป็นต้น ถ้ามีอาการดังกล่าว ให้อาศัยการตรวจร่างกายเพื่อดูว่าก้อนที่ต่อมไทรอยด์นั้นเป็นสาเหตุของไทรอยด์เป็นพิษหรือไม่ ทำได้โดยหากเป็นก้อนที่ทำให้เกิดอาการไทรอยด์เป็นพิษก้อนที่ไทรอยด์มักจะมีขนาดโตกว่า 3 ซม. และ คลำต่อมไทรอยด์ส่วนที่เหลือไม่ได้ ซึ่งแสดงว่าผู้ป่วยน่าจะเป็น toxic adenoma

อย่างไรก็ตามในบางกรณีผู้ป่วยอาจไม่มีอาการและอาการแสดงของไทรอยด์เป็นพิษ แต่มีความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ หรือที่เรียกว่า subclinical hyperthyroidism ซึ่งอาจพบว่าก้อนที่ต่อมไทรอยด์ ทำงานมากกว่าปกติ ดังนั้นควรตรวจ serum TSH ในผู้ป่วยทุกรายที่มีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ เพื่อดูว่าผู้ป่วยมีภาวะ thyrotoxicosis หรือไม่ หากมีภาวะ thyrotoxicosis ควรทำการตรวจเพิ่มเติมเพื่อพิสูจน์ว่าก้อนที่ต่อมไทรอยด์นั้นมีการทำงานมากกว่าปกติหรือไม่โดยการทำ thyroid scan โดยใช้เป็น technetium ^{99}mTc เพื่อดูว่าก้อนที่คลำได้มีการติดรังสีเป็นอย่างไร ในกรณีที่เป็น hyperfunction nodule (hot nodule) คือมีการติดรังสีมากกว่าไทรอยด์ปกติโดยรอบ โอกาสที่ก้อนนั้นจะเป็นมะเร็งพบได้น้อยมากจึงไม่จำเป็นต้องทำ fine needle aspiration (FNA)[7] (ยกเว้นในผู้ป่วยเด็กถึงแม้จะเป็น hot nodule ยังมีโอกาสเป็นมะเร็งได้สูงถึงร้อยละ 29)[8] แต่ถ้าก้อนนั้นเป็น isofunctioning (มีการติดรังสีเท่ากับเนื้อไทรอยด์ที่ปกติโดยรอบ) หรือ hypofunctioning (มีการติดรังสีน้อยกว่าเนื้อไทรอยด์ที่ปกติโดยรอบ) มีโอกาสเป็นมะเร็ง จึงต้องทำการตรวจ fine needle aspiration (FNA) เพิ่มเติม ส่วนในกรณีที่ TSH ปกติแสดงว่าก้อนที่ต่อมไทรอยด์นั้นเป็นก้อนที่ไม่ได้ทำงานมากผิดปกติ จึงควรทำ FNA ต่อไปโดยที่ไม่จำเป็นต้องตรวจ thyroid scan แต่ในกรณีที่ TSH สูง จากการศึกษาพบว่า จะมีอุบัติการณ์ของการเกิด มะเร็งที่ต่อมไทรอยด์สูงขึ้น[9] จึงควรทำ FNA โดยไม่ต้องทำ thyroid scan เช่นกัน

Fine Needle Aspiration

ทำได้ 2 วิธี คือ

1. Palpation guidance
2. Ultrasound guidance

ไม่มีความจำเป็นต้องทำ ultrasound guidance FNA

ตารางที่ 63.1 ความเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็ง และแนวทางปฏิบัติตาม Bethesda classification[11]

Categories	ชื่ออื่น	ความเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็ง (ร้อยละ)	แนวทางปฏิบัติ
1. Nondiagnostic	Unsatisfactory	1-4	Ultrasound guidance FNA
2. Benign		0-3	Clinical follow-up
3. Follicular lesion of undetermined significance (FLUS)	Atypia of undetermined significance (AUS), atypical follicular lesion	5-15	Repeat FNA
4. Follicular Neoplasm	Suspicious for neoplasm	15-30	Surgical lobectomy
5. Suspicious for malignancy		60-75	Near total thyroidectomy
6. Malignant		97-99	Near total thyroidectomy

ในผู้ป่วยทุกราย แต่ให้ใช้ในกรณีดังต่อไปนี้คือ คลำก้อนไม่ได้ชัดเจน ก้อนอยู่ทางด้านหลังของต่อมไทรอยด์ ก้อนมีลักษณะเป็น cyst เป็นส่วนใหญ่ (มากกว่าร้อยละ 50 ของก้อน) การที่ใช้วิธี ultrasound guidance จะมีโอกาสได้ปริมาณเซลล์ไปตรวจอย่างเพียงพอ ทำให้สามารถลด nondiagnostic และ false negative cytology ได้ นอกจากนี้ในกรณีที่เป็น nontoxic multinodular goiter (MNG) มีความเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์ไม่ต่างกับ solitary thyroid nodule ดังนั้นใน MNG ควรทำ ultrasound guidance FNA โดยเลือก FNA ก้อนที่มีลักษณะที่อาจจะเป็นมะเร็งโดยดูจากลักษณะอัลตราซาวนด์จะดีกว่าการทำ FNA ก้อนที่ใหญ่ที่สุดหรือชัดที่สุด[10] ลักษณะทางอัลตราซาวนด์ที่บ่งชี้ว่าอาจจะเป็นมะเร็งได้แก่ hypoechoic, irregular margin, taller than wide และ microcalcifications โดยที่ยิ่งมีลักษณะดังกล่าวหลายประการจะมีโอกาสเป็นมะเร็งสูงกว่าการที่มีลักษณะบ่งชี้เพียงประการเดียว

ข้อควรปฏิบัติเมื่อทราบผลตรวจ FNA

ปัจจุบันการรายงานผลทางเซลล์วิทยาของก้อนที่ต่อมไทรอยด์ ใช้ Bethesda classification ซึ่งแบ่งได้เป็น 6 แบบด้วยกันและแนวทางการรักษาต่างกันดัง **ตารางที่ 63.1**

การติดตามการรักษาในกรณีที่เป็น benign ทำได้โดยติดตามดูการเปลี่ยนแปลงของขนาดก้อนโดยการตรวจร่างกายหรืออัลตราซาวนด์ 6-18 เดือนหลังจากการทำ FNA โดยถ้าขนาดก้อนไม่เปลี่ยนแปลง (ปริมาตรของก้อนเพิ่มขึ้นไม่เกินร้อยละ 50 หรือขนาดเพิ่มขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 20 อย่างน้อย 2 dimension ในส่วนที่เป็น solid) สามารถตรวจติดตามอีกครั้งทุกๆ 3-5 ปี แต่ถ้าก้อนมีขนาดใหญ่ขึ้น (ปริมาตรของก้อนเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 หรือ ขนาดเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 20 อย่างน้อย 2 dimension ร่วมกับมีขนาดเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 มม. ในส่วนที่เป็น solid) ควรจะทำ FNA อีกครั้ง ด้วยวิธี ultrasound guidance

ในกรณีที่เป็น cystic nodule ที่เกิดขึ้นซ้ำและผล FNA เป็น benign อาจให้การรักษาโดยการผ่าตัด หรือ percutaneous ethanol injection ในกรณีที่เป็น benign และอยู่ในบริเวณที่มีไอโอดีนเพียงพอ ไม่ควรให้การรักษาด้วย thyroxine เนื่องจากก้อนมีโอกาสขนาดเล็กลง (มากกว่าร้อยละ 50) เพียงร้อยละ 25 แต่ถ้าผู้ป่วยอายุน้อยร่วมกับก้อนมีขนาดเล็ก และลักษณะของก้อนเวลาทำ FNA เป็น colloid nodule และมาจากบริเวณที่ไอโอดีนไม่เพียงพอการให้ thyroxine อาจทำให้ก้อนมีขนาดลดลงได้

เอกสารอ้างอิง

1. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med 1997;126:226-31.
2. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1977;7:481-93.
3. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. Ann Intern Med 1968;69:537-40.
4. Are C, Hsu JF, Ghossein RA, Schoder H, Shah JP, Shaha AR.

Histological aggressiveness of fluorodeoxyglucose positron-emission tomogram (FDG-PET)-detected incidental thyroid carcinomas. Ann Surg Oncol 2007;14:3210-5.

5. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. N Engl J Med 2004;351:1764-71.
6. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006;16:109-42.
7. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid N, Differentiated Thyroid C, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1167-214.
8. Niedziela M, Breborowicz D, Trejster E, Korman E. Hot nodules in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000: clinical analysis of 31 patients. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15:823-30.
9. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4295-301.
10. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. J Endocrinol Invest 2010;33:1-50.
11. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid 2009;19:1159-65.

64 Calcium Disorder

อภิรดี ศรีวิจิตรกมล

การควบคุมระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือด

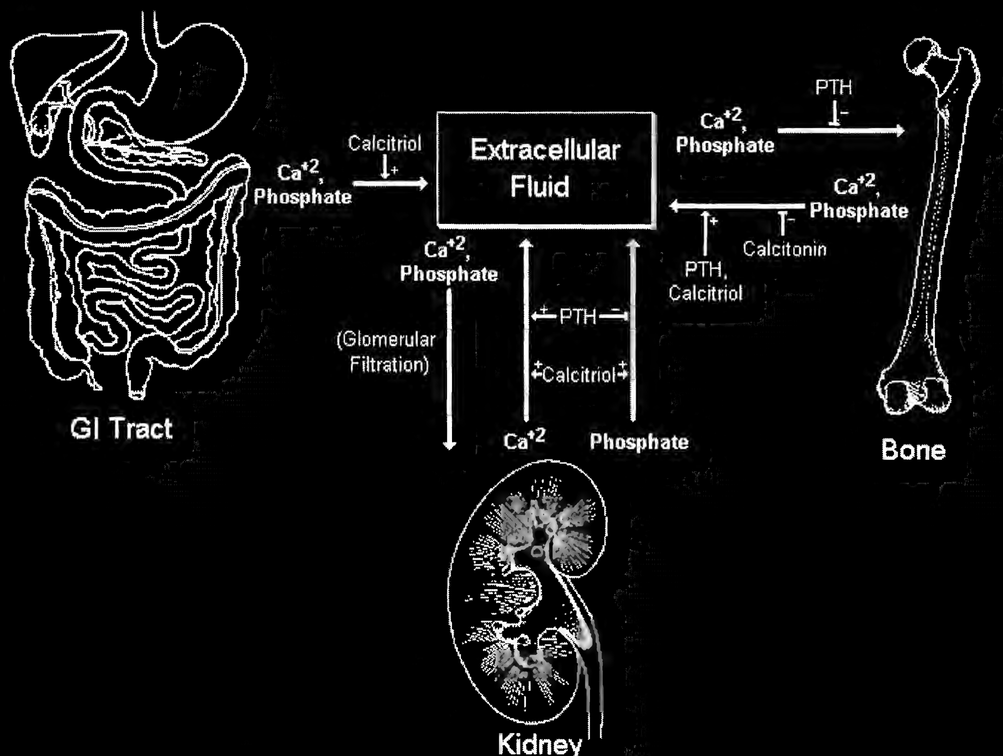
- การควบคุมระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือด แสดงใน **ภาพที่ 64.1**
- ฮอร์โมนที่มีความสำคัญ ได้แก่ ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (PTH), 1,25 $(OH)_2$ D และ calcitonin (calcitonin มีผลส่วนน้อย)
- ในภาวะที่มีความผิดปกติของระดับแอลบูมินในเลือด ต้องคำนวณ corrected calcium ($Ca_{Corrected}$) จากสูตร

$Ca_{Corrected} = Ca_{Measured} + [0.8 (4 - Albumin)]$

Hypercalcemia

สาเหตุ

- **PTH มากเกิน** ซึ่งจะทำให้มีการสลายแคลเซียมจากกระดูกมากขึ้น จะพบว่ามี hypercalcemia และมี hypophosphatemia หรือปกติ ได้แก่
  - Primary hyperparathyroidism
  - การใช้ยา lithium เป็นเวลานาน
  - Familial hypocalciuric hypercalcemia
- **วิตามินดีมากเกิน** ทำให้มีการดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตจากลำไส้มากขึ้น จะพบ hypercalcemia และมี hyperphosphatemia หรือปกติ ได้แก่
  - ได้รับวิตามินดีมากเกินไป
  - Chronic granulomatous disease เช่น วัณโรค โรคเรื้อน เกิดจาก activated macrophage จากแกรนูโลมาซึ่งสร้างเอนไซม์ 1-alpha hydroxylase ได้ เปลี่ยนวิตามินดีให้เป็น active form ของวิตะมินดี $(1,25(OH)_2$ D) เพิ่มขึ้น
- **มะเร็ง** โดยกลไกดังต่อไปนี้
  - PTH-related peptide ได้แก่ squamous cell carcinoma ที่ปอด



ภาพที่ 64.1 การควบคุมระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือด

■ วิตามินดี ได้แก่ lymphoma

■ Local osteolytic factor ได้แก่ มะเร็งเต้านม

● **ยา** ได้แก่ วิตามินเอ, ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide, แคลเซียมคาร์บอเนต, แอนตาสิด เป็นต้น

● **สาเหตุอื่นๆ** ได้แก่ antacid

■ *Milk alkali syndrome* ในผู้ป่วยที่ได้รับแคลเซียมคาร์บอเนตหรือยาลดกรดปริมาณมาก โดยผู้ป่วยจะมี hypercalcemia, metabolic alkalosis ร่วมกับมีการทำงานของไตลดลง

■ *ความผิดปกติทางต่อมไร้ท่ออื่นๆ* ได้แก่ hyperthyroidism, adrenal insufficiency, pheochromocytoma และ acromegaly ในผู้ป่วย pheochromocytoma และ acromegaly ที่มี hypercalcemia จะต้องตรวจว่าผู้ป่วยมีภาวะ multiple endocrine neoplasia ร่วมด้วยหรือไม่

■ *Immobilization*

อาการ

● ตรวจพบโดยบังเอิญ

● อาการจาก hypercalcemia ได้แก่ อ่อนเพลีย ท้องผูก ปัสสาวะมากและบ่อย ปวดท้อง คลื่นไส้อาเจียน หรือมีตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันได้ ถ้าแคลเซียมระดับสูงมากอาจมีอาการสับสน หรือซึมได้

● ในผู้ป่วยที่มี hypercalcemia เป็นระยะเวลานานๆ อาจพบว่ามีนิ่วในไต หรือมีปัญหาเรื่องกระดูกหักง่ายผิดปกติ ซึ่งมักจะพบในภาวะ primary hyperparathyroidism

● แพทย์ควรซักประวัติเพิ่มเติมเกี่ยวกับโรคมะเร็ง วัณโรค การใช้ยาต่างๆ รวมทั้งประวัติครอบครัวด้วย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

● **การตรวจทางเคมี**

■ Calcium, phosphate, alkaline phosphatase, PTH และ albumin ในเลือดในเวลาเดียวกัน ซึ่งสามารถบ่งบอกสาเหตุของ hypercalcemia ได้อย่างคร่าวๆ (**ตารางที่ 64.1**)

■ Vitamin D ในกรณีสงสัยภาวะวิตามินดีมากเกิน อย่างไรก็ดีวิตามินดีที่วัดได้ในปัจจุบัน คือ 25OHD ส่วน 1,25$(OH)_2$D ซึ่งเป็น active form ของวิตะมินดี ซึ่งมักจะสูงมากในผู้ป่วย chronic granulomatous disease นั้นยังไม่สามารถตรวจได้ในห้องปฏิบัติการทั่วไป

■ BUN, creatinine และ electrolytes เพราะ hypercalcemia อาจทำให้มีหน้าที่การทำงานของไตบกพร่องได้

■ CBC ในผู้ป่วยที่สงสัย multiple myeloma

■ Urinalysis เพื่อดู renal stone ซึ่งพบได้ในผู้ป่วย primary hyperparathyroidism

● **การตรวจภาพรังสี** ได้แก่

■ *Film bone imaging* ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ primary hyperparathyroidism หรือ multiple myeloma

■ *Bone mineral density* ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ primary hyperparathyroidism

การรักษา

แสดงดัง **ภาพที่ 64.2** โดยมีรายละเอียดในแต่ละขั้นตอนดังต่อไปนี้

1. Corrected serum Ca (มก./ดล.) = measured serum total Ca (มก./ดล.) + 0.8 x [4- serum albumin (กรัม/ดล.)]

2. Mild hypercalcemia หมายถึง มีระดับแคลเซียมในเลือดสูงกว่าปกติโดยไม่มีอาการ

3. Moderate hypercalcemia หมายถึง มีระดับแคลเซียมในเลือดสูงกว่า 12 มก./ดล.

4. การให้น้ำเกลือนอร์มัล ทำโดยเปิดหลอดเลือดดำ

ตารางที่ 64.1 การวินิจฉัยแยกโรคสาเหตุของ hypercalcemia จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

	Phosphate	PTH	Urine calcium
Primary hyperparathyroidism	↓	↑↑	↓, →
Malignancy	Variable	↓, →	↑
Vitamin D excess / granulomatous disease	↑	↓, →	↑, →
Milk-Alkali Syndrome	↑, →	↓, →	→
Thiazide	↑, →	↓, →	↓

↑, สูงขึ้น; ↓, ลดลง; →, ปกติ

Endocrine

ด้วยเข็มขนาดใหญ่ อัตราเร็วในการให้สารละลายขึ้นอยู่กับระดับการขาดสารน้ำในเลือดของผู้ป่วย โดยต้องให้น้ำเกลือจนกระทั่งมีปริมาณปัสสาวะออก > 3 ลิตรต่อวัน

5. เมื่อให้น้ำเกลือจนผู้ป่วยไม่มีภาวะขาดน้ำแล้ว สามารถให้ furosemide เพื่อลดระดับแคลเซียมในเลือดเพิ่มขึ้นโดยขนาดยาขึ้นกับการทำงานของไตของผู้ป่วย

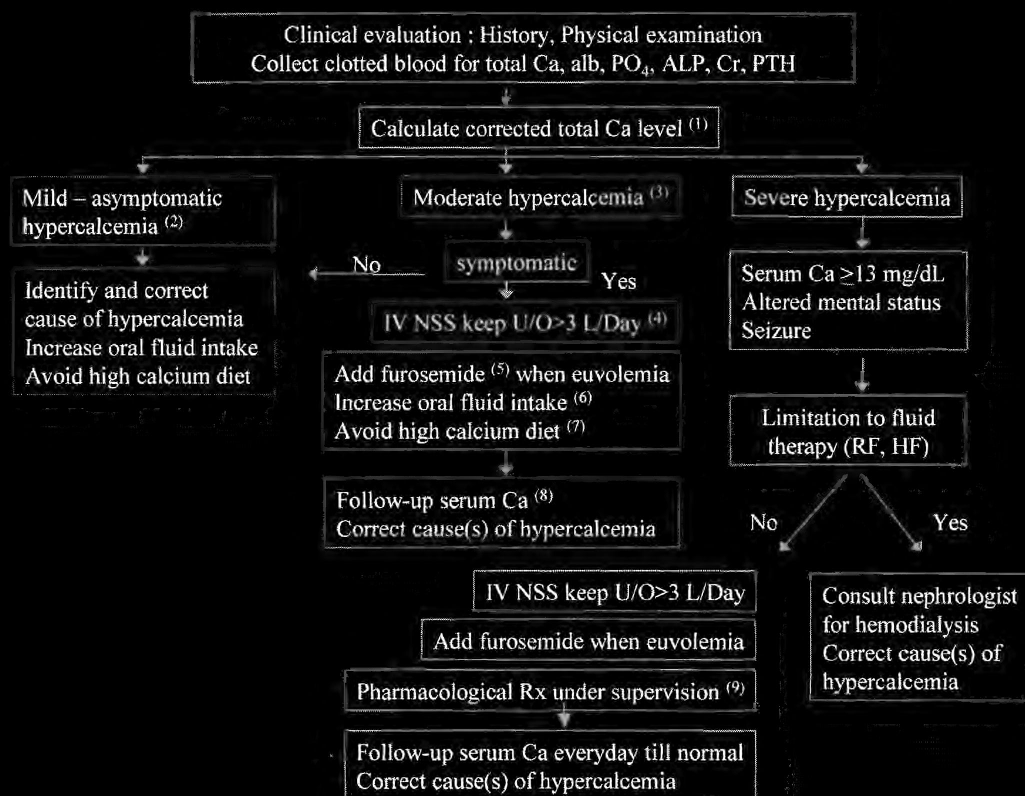
6. ถ้าผู้ป่วยสามารถรับประทานได้แนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานน้ำปริมาณมากและค่อยๆ ลดการให้สารละลายทางหลอดเลือดดำ

7. อาหารที่มีแคลเซียมสูงได้แก่ นม เต้าหู้ งา

8. ความถี่ในการตรวจติดตามระดับแคลเซียมในเลือดขึ้นกับความรุนแรงของผู้ป่วย

9. หลักการให้ยาในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้ยา

- ควรเริ่มยาในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ severe hypercalcemia และได้ทำการเก็บเลือดเพื่อสืบค้นสาเหตุของภาวะ hypercalcemia เรียบร้อยแล้ว
- ขนาดของยา bisphosphonate แสดงใน **ตารางที่ 64.2**
- ถ้าผู้ป่วยมีการทำงานของไตไม่ปกติโดย serum creatinine > 3 มก./ดล. หรือ GFR < 30 มล./นาทีไม่แนะนำให้ใช้ bisphosphonate เต็มขนาด อาจให้ calcitonin หรือ pamidronate ขนาดต่ำ และปรึกษาอายุรแพทย์



ภาพที่ 64.2 การรักษา hypercalcemia

ตารางที่ 64.2 ขนาดของยา bisphosphonate ที่แนะนำในการรักษาภาวะ hypercalcemia

	ไตทำงานปกติ	ไตทำงานผิดปกติ แต่ **Cr** < 3 มก./ดล.	**Cr** > 3 มก./ดล. **GFR** < 30 มล./นาที
Pamidronate	60-90 มก. หยดใน 2-4 ชม.	60-90 มก. หยดใน 2-4 ชม.	
Zoledronic acid	4 มก. หยดใน 15 นาที	3.0 มก. (GFR 30-39 มล./นาที) 3.3 มก. (GFR 40-49 มล./นาที) 3.5 มก. (GFR 50-60 มล./นาที)	
Ibandronate	6 มก. หยดใน 1-2 ชม.		2 มก.

โรคไต

- ขนาดของยา calcitonin ได้แก่ 4 ยูนิต/กก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ใต้ผิวหนัง หรือทางหลอดเลือดดำทุก 12 ชม. โดยให้ไม่เกิน 2 วัน
- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ severe hypercalcemia และมีอาการรุนแรงเช่น ซึม ชัก แนะนำให้ใช้ bisphosphonate ร่วมกับ calcitonin
- ถ้าผู้ป่วยมีภาวะ hypercalcemia ผ่านกลไกของวิตามินดี ให้รักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ (prednisolone 10-40 มก./วัน หรือยาอื่นในขนาดเทียบเท่า) สามารถให้ขนาดสูงกว่านี้ได้ในกรณีที่ใช้รักษา hypercalcemia จาก lymphoma

Primary Hyperparathyroidism

- **การวินิจฉัย** วินิจฉัยแยกโรค ดังกล่าวในหัวข้อ hypercalcemia ส่วนการตรวจร่างกาย ถ้าคลำพบก้อนที่บริเวณคอให้สงสัยว่าผู้ป่วยอาจมีภาวะมะเร็งต่อมพาราไทรอยด์
- **การตรวจภาพวินิจฉัย** ได้แก่
  - ***ภาพรังสีกระดูก***
    - *Hand:* subperiosteal bone resorption along the radial aspect of the middle phalanges, acro-osteolysis หรือ bone resorption of digital tuff
    - *Chest:* subperiosteal resorption at distal clavicle, proximal humorous
    - *Skull:* salt-and-pepper appearance
    - *Long bone and pelvis:* brown tumor
  - ***Bone mineral density (BMD)*** เพื่อประเมินว่าผู้ป่วยต้องได้รับการผ่าตัดหรือไม่
  - ***Tc-99m sestamibi scanning*** เพื่อดูตำแหน่งก้อนของต่อมพาราไทรอยด์ที่ทำงานมากเกินปกติ
- **การรักษา**
  - ***Symptomatic primary hyperparathyroidism*** ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการเนื่องจาก hypercalcemia มีนิ่วที่ไต หรือมีกระดูกหักผิดปกติ การรักษาคือการผ่าตัด
  - ***Asymptomatic primary hyperparathyroidism*** ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด คือ
    - ระดับแคลเซียมสูงมากกว่าค่าปกติของห้องปฏิบัติการนั้นเกิน 1 มก./ดล.
    - Creatinine clearance < 60 มล./นาที
    - การตรวจ BMD พบค่า T-score (ใช้ Z-score ในผู้ป่วยหญิงที่ยังมีประจำเดือน หรือในผู้ป่วยชายที่อายุ < 50 ปี) < -2.0 ณ ตำแหน่งใดๆ
    - อายุ < 50 ปี
    - ผู้ป่วยที่ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดให้ติดตามผู้ป่วยต่อไป พบว่าที่ 10 ปีผู้ป่วยร้อยละ 75 จะมีอาการคงที่ ส่วนที่เหลือจะมีข้อบ่งชี้ที่จะต้องผ่าตัด ดังนั้นควรตรวจระดับแคลเซียม การทำงานของไต และ BMD เป็นระยะๆ และแนะนำไม่ให้ผู้ป่วยรับประทานยาที่จะทำให้แคลเซียมสูงได้

Hypocalcemia

สาเหตุ

- **การขาด PTH** ทำให้มีการสลายแคลเซียมจากกระดูกลดลง อาจพบ hyperphosphatemia ร่วมด้วย สาเหตุได้แก่
  - ***Hypoparathyroidism*** เนื่องจาก
    - การผ่าตัด หรือฉายแสงที่บริเวณคอ
    - ภาวะ autoimmune hypoparathyrodism ซึ่งอาจเป็น isolated หรือพบร่วมในกลุ่มอาการ polyglandular autoimmune failure (PGA) type 1
    - พันธุกรรม (hereditary hypoparathyrodism)
    - Congenital hypoparathyroidism ซึ่งจะจัดอยู่ในกลุ่มอาการ DiGeorge syndrome โดยจะมีปัญหาเรื่องติดเชื้อง่ายเนื่องจากไม่มีต่อมไทมัส และมีปัญหาโรคหัวใจร่วมด้วย
  - ***Pseudohypoparathyroidism*** ในกลุ่มนี้จะมีระดับ PTH ปกติหรือสูง แต่มีปัญหา PTH resistance ทำให้การทำงานของ PTH ลดลง บางชนิดของภาวะนี้ผู้ป่วยจะมีลักษณะเฉพาะ คือ ตัวเตี้ย หน้ากลม กระดูกนิ้วนางสั้น (short 4^{th} metacarpal bone) และสติปัญญาต่ำกว่าเกณฑ์ ซึ่งทั้งหมดรวมเรียกว่า Albright's hereditary osteodystrophy (AHO)
- **การขาดวิตามินดี** ทำให้มีการดูดซึมแคลเซียมจากทางเดินอาหารลดลง ได้แก่
  - ***Vitamin D deficiency*** ซึ่งอาจเกิดจาก
    - Malabsorption syndrome
    - ไม่ได้รับแสงแดดเพียงพอ เช่น ผู้สูงอายุ หรือผู้ป่วยที่ bed-ridden
    - Vitamin D dependence rickets type 1

Endocrine

■ ***Vitamin D resistance*** ได้แก่ผู้ป่วย rickets type 2

● **Hypomagnesemia** ทำให้มีการหลั่งและการทำงานของ PTH ลดลง สาเหตุ ได้แก่ alcoholism, malabsorption syndrome, ท้องเสีย และการใช้ยา aminoglycoside

● **ยา** ได้แก่

■ ยาที่ผ่าน cytochrome P450 ทำให้เพิ่ม inactivation ของวิตามินดี ได้แก่ INH, rifampin, theophylline และยากันชัก

■ คอร์ติโคสเตียรอยด์ ทำให้มีภาวะ vitamin D resistance

■ Bisphosphonate

■ Citrate จากการได้รับเลือดปริมาณมาก citrate จะไป chelate แคลเซียมในเลือด ทำให้ระดับ ionized calcium ลดลงโดยที่ระดับ total calcium ไม่เปลี่ยนแปลง

● **สาเหตุอื่น ๆ** ได้แก่

■ ภาวะ hyperphosphatemia จะจับกับแคลเซียม ทำให้ระดับแคลเซียมลดลงอย่างรวดเร็ว และฟอสเฟตจะยับยั้งเอนไซม์ 1α-hydroxylase ทำให้ active form ของวิตามินดีลดลง สาเหตุ ได้แก่ rhabdomyolysis, tumor lysis syndrome หรือได้รับฟอสเฟตมากเกินไป

■ Hungry bone syndrome ซึ่งมักจะเกิดตามหลังการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์

■ ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน

■ Extensive osteoblastic skeletal metastases ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม หรือมะเร็งต่อมลูกหมาก

■ ภาวะ sepsis, burn หรือผู้ป่วยวิกฤต มักเป็นเพียงชั่วคราว

อาการ

● อาจไม่มีอาการใด ๆ

● ผู้ป่วยที่มี hypocalcemia เฉียบพลัน จะมาด้วยอาการ tetany อาการแสดงจะพบ Chvostek's และ Trousseau's sign ได้, อาจมาด้วยความดันโลหิตต่ำ, laryngospasm, papilledema หรือชักได้

● ผู้ป่วยที่มี hypocalcemia เรื้อรัง จะมาด้วยอาการข้างต้นร่วมกับตรวจพบ subcapsular cataract, การเปลี่ยนแปลงที่ฟันโดยเฉพาะฟันจะผุกร่อนง่าย, basal ganglion calcification ทำให้ผู้ป่วยมีอาการทาง extrapyramidal นอกจากนี้อาจพบอาการทางระบบประสาทอื่น ๆ เช่น ความจำเสื่อม, ซึมเศร้า, ชัก หรือตรวจพบ papilledema ได้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

● การตรวจเคมีเลือด

■ Calcium, phosphate, alkaline phosphatase, PTH และ albumin ในเลือดในเวลาเดียวกัน ซึ่งสามารถบ่งบอกสาเหตุของ hypocalcemia ได้อย่างคร่าว ๆ

■ Vitamin D ในกรณีสงสัยภาวะขาดวิตามินดี

■ BUN, creatinine และ electrolytes รวมทั้ง magnesium

● EKG ในผู้ป่วยที่มี hypocalcemia รุนแรง อาจพบ prolonged QT interval ได้

● การตรวจภาพรังสีกระดูก ในผู้ป่วยที่สงสัย osteomalacia จากภาวะขาดวิตะมินดี

การรักษา

● ผู้ป่วยที่มี hypocalcemia รุนแรง คือ มีระดับแคลเซียมต่ำกว่า 6 มก./ดล. หรือมีอาการชัก หรือมี tetany หรือมี prolonged QT interval ควรให้การรักษาโดย

■ ให้ calcium gluconate 1-2 กรัม (เท่ากับ 10% calcium gluconate 10-30 มล. ผสมสารละลาย 5% DW 50-100 มล. ซึ่งจะมี elemental calcium 93-186 มก.) ทางหลอดเลือดดำช้าๆ ภายใน 10-20 นาที การให้เร็วเกินไปอาจทำให้หัวใจหยุดเต้นได้ แล้วต่อด้วยหยด 0.5-1.5 มก./กก./ชม. โดยผสม 10% calcium gluconate 100 มล. ในสารละลาย 5% DW 1,000 มล.

■ ถ้ารับประทานได้ควรให้แคลเซียมและ active form ของวิตะมินดีรับประทานร่วมด้วยเลย

■ ติดตามระดับแคลเซียมในเลือดเป็นระยะ ๆ

■ ถ้ามีระดับฟอสเฟต หรือแมกนีเซียมในเลือดผิดปกติ ควรแก้ไขด้วย

● ผู้ป่วยที่มี hypocalcemia เรื้อรัง ควรให้การรักษาด้วย

■ ***แคลเซียม***

- ให้ elemental calcium วันละ 1-3 กรัม แบ่งให้วันละ 3-4 มื้อ มักให้ในรูปแคลเซียมคาร์บอเนต (มี elemental calcium ร้อยละ 40) รับประทานหลังอาหารทันที ซึ่งจะทำให้การดูดซึมดีขึ้น

- เป้าหมายคือ ให้ระดับแคลเซียมในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ และไม่มีแคลเซียมออกมาทางปัสสาวะมากเกินไป ซึ่งจะทำให้เกิดผลข้างเคียงคือ นิ่วในไต

- ควรเก็บปัสสาวะ 24 ชม. ตรวจระดับแคลเซียมหลังจากรักษาจนคงที่แล้วอย่างน้อยปีละครั้ง

ปกติจะ< 4 มก./กก./วัน

- ผู้ป่วยที่มีแคลเซียมในปัสสาวะสูง อาจให้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ร่วมด้วย ซึ่งจะทำให้มีการดูดกลับแคลเซียมมากขึ้น

■ *วิตามินดี*

- Calcitriol และ 1-alpha hydroxyvitamin D3 ซึ่งเป็น active form ของวิตะมินดี ในขนาด 0.25 ไมโครกรัมวันละ 2 ครั้ง จนถึงขนาดมากที่สุดคือ 0.5 ไมโครกรัมวันละ 4 ครั้ง

- Ergocalciferol หรือ vitamin D2 เป็น inactive form ของวิตามินดี ราคาถูกกว่า บริหารยาน้อยครั้งกว่า active form ของวิตามินดี ใช้รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะขาดวิตามินดีได้ แต่ในผู้ป่วยที่ขาด PTH ถ้าจะใช้รูปนี้จะต้องใช้ปริมาณมาก

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr, on behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary H. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. 2009:335-9.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357: 266-81.
3. Shoback D. Clinical pracetice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med 2008;359:391-403.
4. Stewart AF. Clinical pracetice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005;352:373-9.

65 Diabetes Mellitus and Glycemic Disorder

ระวีวรรณ เลิศวัฒนารักษ์

บทนำ

โรคเบาหวาน (diabetes mellitus) และความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมที่ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติ (glycemic disorder) เป็นโรคที่พบบ่อย การวินิจฉัยและการแบ่งชนิดของโรคเบาหวานมีความสำคัญเนื่องจากส่งผลต่อการเลือกใช้ยาลดระดับน้ำตาลเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลให้ได้ตามเป้าหมาย การรักษาเบาหวานมีวัตถุประสงค์เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนทั้งเฉียบพลันและเรื้อรังทำให้ผู้เป็นเบาหวานมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ลดอัตราตายหรือทุพพลภาพจากภาวะแทรกซ้อน

โรคเบาหวาน (Diabetes Mellitus)

โรคเบาหวาน เป็นโรคที่เกิดขึ้นจากความผิดปกติทางเมตะบอลิซึมทำให้ร่างกายมีน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติอยู่เป็นระยะเวลานานๆ เป็นผลจากตับอ่อนที่ไม่สามารถผลิตอินซูลินได้เพียงพอหรือมีภาวะดื้ออินซูลินหรือทั้งสองอย่างร่วมกัน[1,2]

ชนิดของโรคเบาหวาน

แบ่งออกเป็น 4 ชนิด[1,2] คือ

1. โรคเบาหวานชนิดที่ 1 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) เกิดจากร่างกายไม่สามารถสร้างอินซูลินได้ ส่วนใหญ่เกิดขึ้นจากบีตาเซลล์ถูกทำลายอย่างมากจากกระบวนการออโตอิมมูน มักเกิดในเด็กและวัยรุ่น แต่สามารถเกิดได้ทุกช่วงอายุ ถ้าเกิดในผู้ใหญ่เรียกว่า "Latent Autoimmune Diabetes of Adults" (LADA) ซึ่งมักเกิดหลังอายุ 35 ปี

2. โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) เกิดจากร่างกายมีภาวะดื้ออินซูลินร่วมกับสร้างอินซูลินได้ไม่เพียงพอ

3. โรคเบาหวานชนิดอื่น ๆหรือที่มีสาเหตุจำเพาะ (other specific types) ได้แก่

3.1 โรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปกติบนสายพันธุกรรมเดี่ยวที่ควบคุมการทำงานของบีต้าเซลล์ เรียกว่า "Maturity Onset Diabetes in the Young" (MODY) ซึ่งมีหลายรูปแบบ MODY 3 พบบ่อยที่สุด เกิดจากความผิดปกติของ hepatocyte nuclear factor (HNF)-1α บนโครโมโซมคู่ที่ 12 MODY 2 มีความผิดปกติ glucokinase บนโครโมโซมคู่ที่ 7 เป็นต้น MODY แต่ละชนิดจะมีลักษณะทางที่คลินิกที่คล้ายกัน ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงมักเกิดก่อนอายุ 25 ปี ตรวจไม่พบแอนติบอดีต่อบีต้าเซลล์ และมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant

3.2 โรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปกติบนสายพันธุกรรมที่ควบคุมการทำงานของอินซูลิน เช่น Type A insulin resistance, Leprechaunism และ Rabson-Mandenhall syndrome เป็นต้น

3.3 โรคเบาหวานที่เกิดจากโรคของตับอ่อน เช่น เกิดโรคเบาหวานขึ้นภายหลังการตัดตับอ่อนหรือตับอ่อนอักเสบ, fibrocalculous pancreatopathy, hemochromatosis และ cystic fibrosis เป็นต้น

3.4 โรคเบาหวานที่เกิดจากโรคต่อมไร้ท่อชนิดต่างๆ เช่น acromegaly, glucagonoma, Cushing's syndrome, pheochromocytoma, aldosteronism, somatostatinoma และ hyperthyroidism เป็นต้น

3.5 โรคเบาหวานที่เกิดจากยาหรือสารเคมี เช่น ยา phenytoin, thiazide, diazoxide, pentamidine, corticosteroids, nicotinic acid และ α-interferon เป็นต้น

3.6 โรคเบาหวานที่เกิดจากโรคติดเชื้อ เช่น congenital rubella และ cytomegalovirus เป็นต้น

3.7 โรคเบาหวานที่เกิดจากกระบวนการออโตอิมมูนแบบอื่นๆ เช่น anti-insulin receptor antibodies และ Stiff-man syndrome เป็นต้น

3.8 โรคเบาหวานที่พบร่วมกับกลุ่มอาการหรือโรคพันธุกรรมอื่นๆ เช่น Down's syndrome, Turner's syndrome, Klinefelter's syndrome, Prader-Willi syndrome, Laurence-Moon-Biedl syndrome, Wolfram's syndrome, Friedrich's ataxia, Huntington's chorea และ Myotonic dystrophy เป็นต้น

4. โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (gestational diabetes mellitus, GDM) หมายถึง หญิงที่ตรวจพบโรคเบา

หวานขณะตั้งครรภ์โดยที่ก่อนและหลังการตั้งครรภ์นั้นๆไม่พบความผิดปกติดังกล่าว ผู้ที่เป็น GDM ควรได้รับการประเมินซ้ำอีกครั้งหลังคลอดบุตรแล้วอย่างน้อย 6 สัปดาห์ เพื่อตรวจยืนยันว่าความผิดปกติต่อกลูโคสหายไปหลังการคลอดบุตร

การวินิจฉัยโรคเบาหวาน

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเบาหวาน[3-5] สามารถตรวจได้โดยวิธีดังต่อไปนี้

1. ผู้ที่มีอาการและอาการแสดงของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงหรืออาการของโรคเบาหวานชัดเจน ได้แก่ กินจุ หิวบ่อย กระหายน้ำ ปัสสาวะบ่อยและมาก อ่อนเพลีย และน้ำหนักตัวลดลงโดยไม่มีสาเหตุ เป็นต้น สามารถตรวจระดับน้ำตาลในเลือด (plasma glucose) เวลาใดก็ได้โดยไม่จำเป็นต้องงดอาหาร ถ้าพบค่าน้ำตาลในเลือด ≥ 200 มก./ดล. สามารถวินิจฉัยโรคเบาหวานได้

2. การตรวจระดับน้ำตาลในเลือด (fasting plasma glucose, FPG) ตอนเช้าหลังงดอาหารและเครื่องดื่มที่มีพลังงานข้ามคืน > 8 ชม. พบค่าน้ำตาลในเลือด ≥ 126 มก./ดล.

3. การตรวจความทนต่อกลูโคส (75 g oral glucose tolerance test, OGTT) ระดับน้ำตาลในเลือด 2 ชม. หลังดื่มน้ำตาลกลูโคส 75 กรัม พบค่าน้ำตาลในเลือดมีค่า ≥ 200 มก./ดล.

4. ค่า HbA_{1C} ≥ 6.5%

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเบาหวาน ถ้าใช้เกณฑ์ในข้อ 2-4 จำเป็นต้องตรวจยืนยันอีกครั้งหนึ่งต่างวันหรือต่างสัปดาห์กัน จึงจะสามารถให้การวินิจฉัยโรคเบาหวานได้ การวินิจฉัยเบาหวานเน้นการตรวจด้วย FPG มากกว่าการทำ OGTT เนื่องจากมีความสะดวก คุ้มค่า และเหมาะสมที่จะใช้ในเวชปฏิบัติ สำหรับการใช้ HbA_{1C} ในการวินิจฉัยโรคเบาหวาน ปัจจุบันในประเทศไทยยังไม่แนะนำให้ใช้เนื่องจากยังไม่มีการปรับมาตรฐานด้วยวิธีการตรวจเดียวกับเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยของต่างประเทศ และการควบคุมคุณภาพยังไม่ดีพอ และค่าใช้จ่ายในการตรวจยังสูงถ้าเทียบกับการตรวจระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร แต่การตรวจ HbA_{1C} ยังมีความจำเป็นในการติดตามผลการรักษาและควบคุมให้ระดับน้ำตาลในเลือดได้ตามเป้าหมาย

ภาวะก่อนเป็นเบาหวาน (Prediabetes)[1,2]

หมายถึง ภาวะที่ร่างกายมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าเกณฑ์คนปกติ แต่ไม่ยังเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคเบาหวาน ภาวะนี้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานและโรคหลอดเลือดหัวใจได้ในอนาคต ดังนั้นการปรับพฤติกรรมหรือให้ยารับประทานจะช่วยป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยบางส่วนไม่เป็นโรคเบาหวานในอนาคต หรือถ้าเป็นจะได้รับการรักษาตั้งแต่ระยะแรก ก็จะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้

การวินิจฉัยภาวะก่อนเป็นเบาหวาน[3] (**ตารางที่ 65.1**) แบ่งออกได้เป็น

1. Impaired fasting glucose (IFG) หมายถึง ผู้ที่ตรวจระดับ FPG พบค่าระดับน้ำตาลอยู่ระหว่าง 100-125 มก./ดล.

2. Impaired glucose tolerance (IGT) หมายถึง ผู้ที่ตรวจ OGTT พบค่าระดับพลาสมากลูโคส 2 ชม.หลังดื่มน้ำตาลกลูโคส 75 กรัม อยู่ระหว่าง 140-199 มก./ดล.

3. ค่า HbA_{1C} อยู่ระหว่าง 5.7 - 6.4 %

การวินิจฉัยภาวะก่อนเป็นเบาหวานสามารถใช้ได้ทั้งการตรวจด้วย FPG, OGTT และการตรวจ HbA_{1C}[3] เนื่องจากผู้ที่เป็นภาวะก่อนเป็นเบาหวานมีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานในอนาคต ดังนั้นจึงควรตรวจซ้ำทุก

Endocrine

ตารางที่ 65.1 การแปลผลระดับพลาสมากลูโคสในภาวะต่างๆ[2,3]

	FPG (มก./ดล.)	OGTT (มก./ดล.)
Healthy	< 100	<140
Prediabetes		
Impaired fasting glucose (IFG)	100-125	<140
Impaired glucose tolerance (IGT)	<100	140-199
IFG and IGT	100-125	140-190
DM	≥ 126	≥ 200

1-3 ปี ขึ้นกับปัจจัยเสี่ยงที่มีในแต่ละบุคคล[3,4,6]

การคัดกรอง T2DM

T2DM ในระยะแรกผู้ป่วยบางรายจะไม่มีอาการชัดเจน ขณะเดียวกันมีผู้เป็นเบาหวานที่วินิจฉัยใหม่ไม่น้อยที่ตรวจพบภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังจากเบาหวานแล้ว ดังนั้นการคัดกรองโรคเบาหวานในประชากรกลุ่มเสี่ยงจึงช่วยให้วินิจฉัยและรักษาโรคเบาหวานได้รวดเร็วขึ้น แนะนำให้ตรวจคัดกรองหา T2DM ในผู้ใหญ่ที่ไม่มีอาการของภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (ไม่รวมหญิงตั้งครรภ์) เฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงสูง[3,4] คือ

1. อายุ ≥ 45 ปี โดยเฉพาะถ้าดัชนีมวลกาย ≥ 25 กก./เมตร^2

2. อายุ < 45 ปี และมีน้ำหนักตัวเกินมาตรฐาน คือ ดัชนีมวลกาย ≥ 25 กก./เมตร^2 ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- ไม่ค่อยได้ออกกำลังกาย
- มีญาติใกล้ชิด โดยเฉพาะ พ่อ แม่ พี่หรือน้อง เป็น T2DM
- ชนชาติหรือเชื้อชาติที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคเบาหวาน เช่น African American, Latino, Native American, Asian American และ pacific islander
- หญิงที่มีประวัติเป็น GDM หรือ เคยคลอดบุตรที่มีน้ำหนักตัวแรกเกิด > 4 กก.
- มีความดันโลหิตสูง หรือเป็นโรคความดันโลหิตสูง หรือรับประทานยาควบคุมความดันโลหิตอยู่
- มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติ (HDL-C < 35 มก./ดล. หรือ triglyceride > 250 มก./ดล.)
- หญิงที่มี polycystic ovarian syndrome
- เคยได้รับการตรวจพบว่าเป็นภาวะก่อนเป็นเบาหวาน (IFG, IGT) หรือ HbA_{1C} ≥ 5.7%
- มีอาการหรือภาวะที่สัมพันธ์กับภาวะดื้ออินซูลินเช่น ตรวจร่างกายพบ acanthosis nigricans หรือเป็นโรคอ้วนอย่างรุนแรง เป็นต้น
- มีโรคหัวใจและหลอดเลือด

วิธีตรวจคัดกรองโรคเบาหวาน[3,6] แนะนำให้ตรวจ FPG ถ้าไม่สามารถตรวจ FPG ให้ตรวจ fasting capillary blood glucose ได้[7] แต่ถ้าพบค่าผิดปกติให้ตรวจยืนยันด้วยการตรวจ FPG ก่อนวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน

บุคคลที่ตรวจคัดกรองแล้วพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ แนะนำให้ตรวจซ้ำทุก 3 ปี ยกเว้นในบุคคลที่มีความเสี่ยงสูงอาจพิจารณาตรวจซ้ำก่อน 3 ปี บุคคลที่พบเป็นภาวะก่อนเป็นเบาหวานควรได้รับคำแนะนำให้ป้องกันโรคเบาหวานโดยการควบคุมอาหารและออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ และตรวจติดตามซ้ำทุก 1-3 ปีขึ้นกับปัจจัยเสี่ยงที่มีในแต่ละบุคคล

การชะลอหรือป้องกัน T2DM ในกลุ่มเสี่ยง

ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดโรคเบาหวานในอนาคต เช่น ตรวจพบภาวะก่อนเป็นเบาหวานหรือมีปัจจัยเสี่ยงร่วมอื่นๆ อีกหลายประการที่จะเกิดโรคเบาหวาน ควรได้รับคำแนะนำในการควบคุมโรคเบาหวาน[3,6] ดังนี้

1. ลดน้ำหนักลงอย่างน้อยร้อยละ 7 ในบุคคลที่มีน้ำหนักตัวเกินมาตรฐานหรืออ้วน

2. ออกกำลังกายอย่างเพียงพอ เช่น การวิ่ง การเล่นแบดมินตัน และ การว่ายน้ำ เป็นต้น โดยต้องออกกำลังกายอย่างน้อย 150 นาทีต่อสัปดาห์

3. เฝ้าติดตามตรวจระดับน้ำตาลในเลือดตามความเหมาะสม

การใช้ยาเพื่อป้องกันการเกิดโรคเบาหวานในปัจจุบันมีการศึกษายาอยู่หลายชนิด[8-15] เช่น ยา met-formin, ยาลดการดูดซึมน้ำตาลจากลำไส้ หรือยากลุ่มเพิ่มความไวต่ออินซูลิน เป็นต้น แต่ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมก่อน และการใช้ยาบางชนิด เช่น ยา metformin อาจมีประโยชน์ในบุคคลเฉพาะบางกลุ่ม เช่น อายุ < 60 ปีที่เป็นภาวะก่อนเป็นเบาหวานร่วมกับมีภาวะอ้วนรุนแรง (ดัชนีมวลกาย > 35 กก./เมตร^2) หรือในหญิงที่มีประวัติเคยเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตามควรได้รับคำปรึกษาจากแพทย์ก่อนเริ่มการรักษา

วัตถุประสงค์ของการรักษา[4,6]

นอกจากการรักษาอาการที่เกิดจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ป้องกันและรักษาโรคแทรกซ้อนเฉียบพลัน ป้องกันหรือชะลอโรคแทรกซ้อนเรื้อรัง ยังเน้นให้ผู้เป็นเบาหวานมีคุณภาพชีวิตใกล้เคียงกับคนปกติโดยเน้นการรักษาทันทีเมื่อวินิจฉัยและรักษาให้ถึงเป้าหมายตามที่ต้องการให้เร็วที่สุด พบว่าระดับ HbA_{1C} < 7% มีข้อมูลชัดเจนว่าช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังจากโรคเบาหวาน การควบคุมให้ระดับ HbA_{1C} ใกล้เคียงคนปกติมากที่สุด เช่น HbA_{1C} < 6.5% มีผลดีในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวแต่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ซึ่งความรุนแรงมากหรือน้อยขึ้นกับ

บุคคลดังกล่าวสามารถช่วยเหลือตนเองหรือมีอาการแสดงชัดเจนหรือไม่ ดังนั้นเป้าหมายการรักษาโรคเบาหวานในปัจจุบัน[3,15] จำเป็นต้องพิจารณาให้เหมาะสมในแต่ละราย

เป้าหมายของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

ปัจจุบันมีเกณฑ์ของการควบคุมระดับน้ำตาลของหลายสมาคมโดยเน้นการควบคุมระดับน้ำตาลหลังอดอาหาร ระดับน้ำตาลในเลือดสูงสุดหลังอาหารหรือหลังอาหาร 2 ชม. รวมถึงระดับค่าน้ำตาลสะสมหรือ HbA_{1C} ส่วนใหญ่ปัจจุบันนิยมใช้ตาม ADA และ EASD consensus[16] แนวทางการรักษาและเป้าหมายที่ต้องการสำหรับโรคเบาหวานในผู้ใหญ่ในประเทศไทยแบ่งการรักษาออกเป็น การรักษาแบบเข้มงวดมาก เข้มงวด และไม่เข้มงวด[6,16-18] **(ตารางที่ 65.2)** สำหรับเป้าหมายของระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหารเหมาะสำหรับผู้ที่ระดับ HbA_{1C} ยังไม่ได้ตามเกณฑ์ทั้งๆ ที่ระดับน้ำตาลในเลือดในช่วงเช้าได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ต้องการแล้ว

การประเมินเมื่อแรกวินิจฉัย

ผู้ป่วยเบาหวานเมื่อได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกควรได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ[3,6] ดังนี้

1. การซักประวัติ ประกอบด้วย อายุ อาการและระยะเวลาของอาการของโรคเบาหวาน อาการของภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน ยาอื่นๆที่อาจมีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูง (เช่น คอร์ติโคสเตียรอยด์) โรคอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับโรคเบาหวาน ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง โรคหลอดเลือดเลือดหัวใจและสมอง โรคเกาต์ โรคตาและโรคไต อาชีพ การดำเนินชีวิตและการออกกำลังกาย การสูบบุหรี่ อุปนิสัยการบริโภคอาหาร เศรษฐานะ ประวัติดังต่อไปนี้ในครอบครัว ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจและสมอง

2. การตรวจร่างกาย ประกอบด้วย ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง วัดรอบเอว ตรวจวัดความดันโลหิต คลำชีพจรส่วนปลาย ตรวจ carotid bruit ตรวจผิวหนังและตรวจเท้า (foot inspection และการตรวจ monofilament) ตรวจสภาพฟันและเหงือก ตรวจค้นหาภาวะหรือโรคแทรกซ้อนเรื้อรังที่อาจเกิดขึ้นที่จอประสาทตา (diabetic retinopathy), ไต (diabetic nephropathy), เส้นประสาท (diabetic neuropathy) และ ตรวจระบบหัวใจและหลอดเลือด

3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ประกอบด้วย การตรวจ FPG, HbA_{1C}, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, คำนวณหรือวัดระดับ LDL-cholesterol, creatinine, ตรวจปัสสาวะหาโปรตีนในปัสสาวะ (microalbuminuria) ในกรณีที่มีอาการบ่งชี้ของโรคหลอดเลือดหัวใจหรือผู้สูงอายุควรตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

การรักษา

ประกอบด้วย[3,6] การปรับพฤติกรรม และการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด

การปรับพฤติกรรม

แบ่งออกเป็น การควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย และการควบคุมน้ำหนัก

ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด

1. ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือด ที่ได้รับอนุมัติการใช้จากคณะกรรมการอาหารและยาแบ่งออกเป็น 4 กลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์ ได้แก่

1.1 กลุ่มที่กระตุ้นให้มีการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อนเพิ่มขึ้น (insulin secretagogue) ได้แก่ ยากลุ่ม sulfonylurea และ glinide (non-sulfonylurea insulin secretagogue)

1.2 กลุ่มที่ลดภาวะดื้ออินซูลินหรือเพิ่มความไวของเนื้อเยื่อต่ออินซูลิน ได้แก่ ยากลุ่ม biguanide และ thiazolidinedione

ตารางที่ 65.2 แนวทางการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวาน[6,16-18]

	เข้มงวดมาก	เข้มงวด	ไม่เข้มงวด
ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร (มก./ดล.)	70-110	90-<130	ใกล้เคียง 130
ระดับน้ำตาลในเลือดสูงสุดหลังอาหาร (มก./ดล.)	-	<180	-
ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหาร 2 ชม. (มก./ดล.)	<140	-	<180
HbA_{1c} (%)	<6.5	<7.0	7.0-8.0

1.3 กลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์ alpha-glucosidase ที่เยื่อบุผนังลำไส้ (alpha-glucosidase inhibitor) ทำให้ลดการดูดซึมกลูโคสที่ลำไส้

1.4 กลุ่มที่ยับยั้งการทำลาย glucagon like polypeptide-1 (GLP-1) ได้แก่ยากลุ่ม DPP-4 inhibitor

2. ยาฉีดลดระดับน้ำตาลในเลือด

2.1 ยาฉีดอินซูลิน ที่ใช้ในปัจจุบันสังเคราะห์ขึ้นจากกระบวนการพันธุวิศวกรรมทำให้มีโครงสร้างเช่นเดียวกับอินซูลินของมนุษย์ (human insulin) ในระยะหลังมีการเพิ่มเติมกรดอะมิโนหรือเสริมแต่งสายของอินซูลินด้วยกรดไขมันทำให้มีการออกฤทธิ์ตามต้องการและเลียนแบบการออกฤทธิ์อินซูลินในร่างกายมากที่สุด (insulin analog) ยาฉีดอินซูลินสามารถแบ่งออกได้เป็นตามระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยา (**ตารางที่ 65.3**) หรือแบ่งตามสูตรในการรักษา (**ตารางที่ 65.4**)

ยาฉีด human insulin แบ่งเป็น 2 ชนิด ตามระยะเวลาการออกฤทธิ์ คือ

- *Human insulin ออกฤทธิ์สั้น (short acting* หรือ *regular human insulin, RI)* ระยะเวลาออกฤทธิ์สูงสุดช้ากว่า rapid-acting insulin ทำให้ประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลได้ไม่ดีเท่าและมีโอกาสเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำได้มากกว่า แนะนำให้ฉีดยาชนิดนี้ก่อนรับประทานอาหารภายใน 30-45 นาที
- *Human insulin ออกฤทธิ์นานปานกลาง (intermediate acting insulin, NPH)* มีโอกาสการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมากกว่ายาฉีด long-acting insulin analog ยามีช่วงระยะเวลาออกฤทธิ์สูงสุด 4-10 ชม. ดังนั้นการฉีดยาชนิดนี้ก่อนนอนจึงเหมาะสำหรับผู้ที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงมากในช่วงเช้าจาก dawn phenomenon เพราะการฉีดยาชนิดนี้ก่อนนอน ยาจะออกฤทธิ์สูงสุดช่วง 4.00-8.00 ในตอนเช้า

ยาฉีด insulin analog แบ่งเป็น 2 ชนิด ตามระยะเวลาการออกฤทธิ์ คือ

- Insulin analog ออกฤทธิ์เร็ว (rapid acting in-

ตารางที่ 65.3 ชนิดของอินซูลินตามกลไกการออกฤทธิ์ของยา[19]

ชนิดของอินซูลิน	ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ (ชม.)	ระยะออกฤทธิ์สูงสุด (ชม.)	ระยะเวลาออกฤทธิ์ (ชม.)
Rapid-acting insulin			
Lispro (analog)	< 0.3-0.5	0.5-2.5	3-6.5
Aspart (analog)	< 0.25	0.5-1.0	3-5
Glulisine (analog)	< 0.25	1-1.5	3-5
Short -acting insulin			
Regular (soluble)	0.5-1	2-3	3-6
Intermediated -acting insulin			
NPH (isophane)	2-4	4-10	10-16
Long-acting insulin analogue			
Glargine (analog)	2-4	Relatively flat	20-24
Detemir (analog)	0.8-2.0 (ขึ้นกับขนาดยา)	Relatively flat	ขึ้นกับขนาดยา (12 และ 20 ชม. สำหรับ 0.2 และ 0.4 ยูนิต/กก. และสูงสุด 24 ชม.)
Combination			
70% NPH, 30% regular	0.5-1	Dual	10-16
75% insulin lispro protamine(NPL), 25% lispro	<0.25	Dual	10-16
50% NPL, 50% lispro	<0.25	Dual	10-16
70% aspart protamine, 30% aspart	<0.25	Dual	15-18

ตารางที่ 65.4 สูตรยาฉีดอินซูลิน (Insulin regimen)[19]

สูตรยาฉีดอินซูลิน	ชนิดของยาอินซูลิน	ความถี่ในการฉีดยาต่อวัน
Basal insulin	Glargine หรือ detemir	1 หรือ 2 ครั้ง
Premixed insulin	Rapid acting insulin analogues mix เช่น aspart + aspart - protamine หรือ lispro + lispro - protamine	ปกติ 2 ครั้ง แต่ในบางรายสามารถใช้วันละ 1 หรือ 3 ครั้งได้
Prandial insulin	Aspart, lispro หรือ glulisine	ปกติ 3 ครั้ง (ก่อนอาหาร 3 มื้อ)
Basal-bolus insulin (multiple daily injections)	Aspart, lispro หรือ glulisine วันละ 3 ครั้ง ร่วมกับ glargine หรือ detemir วันละครั้ง	4 ครั้ง (3 ครั้งก่อนอาหาร 3 มื้อ และ basal insulin 1 ครั้งก่อนอาหารเช้าหรือก่อนนอน)
Continuous subcutaneous insulin infusion	Aspart, lispro หรือ glulisine	ให้อย่างต่อเนื่องตลอดเวลา

sulin analog, RAA) ได้แก่ lispro, aspart และ glulisine ข้อดี คือ ออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า short-acting insulin ทำให้โอกาสการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำช่วงหลังกินอาหารในช่วง 2-5 ชม. หรือช่วงกลางดึกน้อยกว่า แนะนำให้ฉีดยาชนิดนี้ก่อนอาหารภายใน 15 นาที แต่สามารถฉีดได้ทันทีหรือภายใน 20 นาทีก่อนรับประทานอาหาร

- Insulin analog ออกฤทธิ์ยาว (long acting insulin analog, LAA) ได้แก่ glargine และ detemir ยาฉีดอินซูลินชนิดนี้โอกาสการเกิดน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นน้อยกว่ายาฉีดอินซูลินชนิดอื่นๆ สามารถฉีดวันละครั้งในผู้เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ควบคู่กับการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทาน แต่ยาฉีดอินซูลินชนิดนี้ไม่สามารถใช้ร่วมหรือผสมกับอินซูลินชนิดอื่นในเข็มฉีดยาเดียวกันได้

นอกจากนี้ยังมีอินซูลินผสมสำเร็จรูป (premixed insulin) เพื่อสะดวกในการใช้ เช่น short acting human insulin ผสมกับ intermediate acting human insulin แต่ข้อจำกัดของอินซูลินผสมสำเร็จรูป คือไม่สามารถเพิ่มขนาดอินซูลินเพียงชนิดใดชนิดหนึ่งได้ เนื่องจากเมื่อปรับเปลี่ยนปริมาณที่ฉีดสัดส่วนของอินซูลินทั้งสองชนิดจะเพิ่มขึ้นหรือลดลงในสัดส่วนที่คงที่

2.2 ยาฉีด GLP-1 analog เป็นยากลุ่มใหม่สังเคราะห์ขึ้นเลียนแบบฮอร์โมน GLP-1 เพื่อทำให้ฮอร์โมนดังกล่าวฤทธิ์ได้นานขึ้น ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินและยับยั้งการหลั่งกลูคากอน นอกจากนี้ยังลดการบีบตัวของกระเพาะอาหารทำให้รู้สึกอิ่มเร็วขึ้นและลดความอยากอาหารโดยออกฤทธิ์ที่ศูนย์ความอยากอาหารที่ไฮโปธาลามัส ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ exenatide และ liraglutide เป็นต้น

การใช้ยาลดระดับน้ำตาล[6,20-22]

การให้ยาเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ใหญ่ในปัจจุบันมียา 3 กลุ่มคือ ยาเม็ดลดระดับน้ำตาล ยาฉีดอินซูลินและยาฉีด GLP-1 analog

T1DM ต้องฉีดอินซูลินเป็นหลัก ในบางรายอาจจำเป็นต้องเสริมยาเม็ดลดระดับน้ำตาล โดยให้เริ่มยาฉีดอินซูลินพร้อมการให้ความรู้เกี่ยวกับโรคเบาหวาน

T2DM ส่วนหนึ่งอาจเริ่มด้วยการปรับพฤติกรรม คือควบคุมอาหารและออกกำลังกายก่อน หากควบคุมไม่ได้ตามเป้าหมายจึงเริ่มให้ยา ในบางกรณีจำเป็นต้องเริ่มยาลดระดับน้ำตาลตั้งแต่ครั้งแรกซึ่งอาจเป็นยาเม็ดลดระดับน้ำตาลหรือยาฉีด ขึ้นอยู่กับระดับน้ำตาลในเลือดและ HbA_{1C}, อาการและอาการแสดงของภาวะน้ำตาลในเลือดสูง โรคแทรกซ้อน สภาพร่างกายและสภาวะเจ็บป่วยอื่นๆที่มีร่วมด้วย เช่น โรคอ้วนหรือโรคร่วมอื่นๆ ค่าการทำงานของตับและไต เป็นต้น ระยะเวลาพิจารณาผลการรักษาแนะนำว่าเมื่อเริ่มรักษาควรติดตามและปรับขนาดยาทุก 1-4 สัปดาห์ จนได้ระดับน้ำตาลในเลือดตามเป้าหมายที่ต้องการ การรักษาในระยะยาวเป้าหมายการรักษาใช้ระดับ HbA_{1C} เป็นหลัก โดยติดตามทุก 2-6 เดือนหรือโดยเฉลี่ยทุก 3 เดือน

ถ้าเริ่มรักษาด้วยยาเม็ดลดระดับน้ำตาลแนะนำให้เริ่มด้วยยาชนิดเดียว (monotherapy) โดยพิจารณาลักษณะของผู้ป่วยด้วย กล่าวคือ ถ้ามีลักษณะของภาวะดื้อต่ออินซูลิน เช่น รูปร่างอ้วนร่วมกับตรวจพบ acanthosis nigrican แนะนำให้เริ่มด้วยยา metformin ถ้ามีลักษณะของการขาดอินซูลินให้เริ่มด้วยยากลุ่ม sulphonylurea แต่สามารถใช้ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลกลุ่มอื่นๆ เป็นทางเลือก

ในกรณีเริ่มยาชนิดเดียว โดยพิจารณาตามความเหมาะสมและความคุ้มค่าในแต่ละบุคคล เช่น ยากลุ่ม glinide อาจพิจารณาเลือกใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานอาหารตามมื้อได้ตรงเวลาหรือไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหารได้ ยากลุ่ม thiazolidinedione อาจพิจารณาเลือกใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ง่าย หรือเป็นผู้ที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินอย่างชัดเจนหรือมีข้อห้ามในการให้ยาmetformin เนื่องจากมีค่าการทำงานของไตที่ผิดปกติ โดยผู้เป็นเบาหวานดังกล่าวต้องไม่มีประวัติหรือภาวะหัวใจล้มเหลว ยากลุ่ม alpha-glucosidase inhibitor อาจพิจารณาเลือกใช้ในกรณีไม่สามารถใช้ยา sulfonylurea หรือ metformin ได้เนื่องจากมีผลข้างเคียงจากยา และมีระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารไม่เกิน 130 มก./ดล. และยากลุ่ม DPP-4 inhibitor อาจพิจารณาเลือกใช้ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยาหรือมีผลข้างเคียงจากยากลุ่ม sulfonylurea, metformin หรือ thiazolidinedione

นอกจากการให้ยาแล้วควรเน้นเรื่องการปรับพฤติกรรมที่เหมาะสมในทุกขั้นตอนของการรักษา หากใช้ยาชนิดเดียวควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้ ให้เพิ่มยาชนิดที่ 2 (combination therapy) ที่ไม่ใช่ยากลุ่มเดิม โดยสามารถพิจารณาเพิ่มยาชนิดที่ 2 ในขณะที่ยาชนิดแรกยังไม่ถึงขนาดสูงสุดได้ ยา 2 ชนิดร่วมกันที่แนะนำ คือ การใช้ยากลุ่ม sulphonylurea ร่วมกับยา metformin หากมีข้อจำกัดในการใช้อาจพิจารณาเป็นยาชนิดอื่นๆร่วมกันได้ ถ้าในกรณีแรกวินิจฉัยพบระดับน้ำตาลในเลือดสูง 250-350 มก./ดล. และค่า HbA_{1C} > 9% อาจพิจารณาเริ่มยาเม็ดลดระดับน้ำตาล 2 ชนิด คือ sulphonylurea และ metformin พร้อมกันได้ และในบางรายที่แรกวินิจฉัยระดับน้ำตาลสูงมากอาจต้องใช้ยา 3 ชนิด เช่นใช้ยาเม็ด 3 ชนิดร่วมกัน หรือยาเม็ด 2 ชนิดร่วมกับยาฉีดอินซูลิน

ผู้ป่วย T2DM ส่วนใหญ่รักษาด้วยยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดแต่ก็มีข้อบ่งชี้ของการใช้ยาฉีดอินซูลินได้แก่

1. เกิดภาวะฉุกเฉินของระดับน้ำตาลในเลือดสูง ได้แก่ severe hyperglycemia, diabetic ketoacidosis หรือ hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic syndrome

2. เมื่อวินิจฉัยครั้งแรกแต่มีน้ำหนักตัวลดมากและมีอาการแสดงของภาวะน้ำตาลสูงอย่างรุนแรง

3. ขณะตั้งครรภ์

4. ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ด้วยยาเม็ดลดระดับน้ำตาลทั้งที่ได้ยาในขนาดสูง ซึ่งในกรณีนี้สามารถใช้ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลร่วมกับยาฉีดอินซูลิน

5. ภาวะตับวาย การทำงานของตับบกพร่อง และภาวะไตวายเรื้อรัง กรณีดังกล่าวจำเป็นต้องใช้ยาฉีดอินซูลินเท่านั้น ไม่สามารถใช้ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลร่วมด้วยได้

6. มีข้อห้ามสำหรับการใช้ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลหรือแพ้ยา

7. อยู่ในภาวะเครียดอย่างรุนแรง เช่น ความดันโลหิตต่ำ ช็อก ระหว่างผ่าตัด ภาวะ hypoxia มีการติดเชื้ออย่างรุนแรงหรือติดเชื้อในกระแสโลหิต หัวใจล้มเหลว กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และการหายใจล้มเหลว

เอกสารอ้างอิง

1. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26 Suppl 1:S5-20.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014;37 Suppl 1:S81-S90.
3. Standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes Care 2014;37 Suppl 1:S14-80.
4. Executive summary: standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes Care 2014;37 Suppl 1:S5-13.
5. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32: 1327-34.
6. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน พ.ศ. 2554, จัดพิมพ์ครั้งที่ 2 เมษายน 2554.
7. Random capillary plasma glucose measurement in the screening of diabetes mellitus in high-risk subjects in Thailand. Diabetes Res Clin Prac 2001;51:125-31.
8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
9. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. Diabetes Care 2012;35:723-30.
10. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343-50.
11. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance.

The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care 1997; 20:537-44.

12. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. Diabetes 2002;51:2796-803.

13. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP NIDDM randomised trial. Lancet 2002; 359:2072-7.

14. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al; DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet 2006;368:1096-105.

15. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). Diabetologia 2006; 49:289-97.

16. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364-79.

17. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes Care 2009;32:187-92.

18. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, et al. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study. Ann Intern Med 2009; 151:854-60.

19. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. Endocr Pract 2009; 15:540-59.

20. American College of Endocrinology (ACE)/ American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Diabetes Road Map Task Force. Road maps to achieve glycemic control in type 2 diabetes mellitus. Endocr Pract 2007;13:260-8.

21. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007;28:88-136

22. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones. Diabetologia 2008;51:8-11.

66 Lipid Disorder

นันทกร ทองแตง

บทนำ

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกตินำไปสู่การเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง ผลการสำรวจประชากรไทยในปี พ.ศ. 2552 พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะโคเลสเตอรอลสูงโดยนิยามจากค่า total cholesterol ≥ 240 มก./ดล. ในประชากรอายุ ≥ 15 ปีสูงถึงร้อยละ 19

สาเหตุ

เกิดได้จาก 2 สาเหตุหลัก คือ ความผิดปกติทางพันธุกรรม (primary hyperlipidemia / dyslipidemia) และเกิดจากโรคอื่น จากยา หรือการบริโภคที่ไม่ถูกต้อง (secondary hyperlipidemia / dyslipidemia)

1. **ความผิดปกติทางพันธุกรรม** เกิดความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของไลโปโปรตีนได้ที่หลายตำแหน่ง ผู้ป่วยมักมีประวัติโรคไขมันในเลือดผิดปกติในครอบครัว มีประวัติโรคหลอดเลือดแดงแข็งตั้งแต่อายุน้อย หรือมีคนในครอบครัวเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งตั้งแต่อายุน้อย

2. **เกิดสัมพันธ์กับโรคอื่น** ได้แก่ เบาหวาน ไตเรื้อรัง โรคของต่อมไร้ท่อ เช่น hypothyroidism, Cushing syndrome ภาวะอ้วน โรคออโตอิมมูน เช่น ข้ออักเสบรูมาตอยด์ SLE และโรคทางเดินน้ำดีอุดกั้น

3. **ยาบางชนิด** ได้แก่ estrogen, glucocorticoid, ยาต้านเอชไอวีโดยเฉพาะ protease inhibitor, androgen และ anabolic hormone, thiazide, beta-blocker, retinoic acid, antipsychotic

4. **การบริโภคอาหารที่มากเกิน** ได้แก่ อาหารที่มีโคเลสเตอรอลสูง ไขมันอิ่มตัวสูง และไขมันทรานส์สูงทำให้เกิดภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง (hypercholesterolemia) การรับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตและน้ำตาลมาก และการดื่มแอลกอฮอล์ อาจทำให้เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (hypertriglyceridemia)

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติแบบพันธุกรรม (Familial Dyslipidemia)[1]

พบได้ทั้งที่มีระดับ LDL-C, ไตรกลีเซอไรด์ หรือ HDL-C ในเลือดสูงหรือต่ำเกินไป

1. กลุ่มอาการผิดปกติของ LDL-C

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีระดับ LDL-C ในเลือดสูงกว่า 95 percentile ของคนปกติ ร้อยละ 10 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความผิดปกติแบบยีนเดียว ได้แก่ heterozygous familial hypercholesterolemia, familial defective apolipoprotein B, autosomal dominant hypercholesterolemia (มีความผิดปกติของ *PCKS9* แบบ gain of function) และ homozygous familial hypercholesterolemia (พบได้น้อยกว่า มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive) ผู้ป่วยเหล่านี้แตกต่างจากผู้ป่วย hypercholesterolemia ทั่วไปคือมีระดับ LDL-C สูงกว่า เกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งตั้งแต่อายุน้อย มีประวัติโรคไขมันในเลือดสูงและโรคหลอดเลือดหัวใจในครอบครัว และตรวจพบอาการแสดงที่เกิดจากการสะสมไขมัน LDL-C ตามบริเวณต่างๆ ได้แก่ arcus senilis, xanthelasma และ tendinous xanthoma

กลุ่มอาการที่มีระดับไขมันในเลือดต่ำมากได้แก่ กลุ่มอาการ hypobetalipoproteinemia และ abetalipoproteinemia ผู้ป่วย hypobetalipoproteinemia มี homozygous mutation แบบ loss of function ของยีน *APOB* และ *PCSK9* ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ต้องรักษาและมีรายงานว่าอาจทำให้อายุยืนยาวขึ้น ผู้ป่วย abetalipoproteinemia ตรวจพบมี homozygous mutation ของ microsomal triglyceride transfer protein *(MTTP)* ผู้ป่วยไม่สามารถดูดซึมไขมันในลำไส้ (fat malabsorption) และมีการขาดวิตามินที่ละลายในไขมันตั้งแต่เด็ก

2. กลุ่มอาการผิดปกติของ HDL-C

ผู้ป่วยที่มีระดับ HDL-C ในเลือดต่ำกว่า 5 percentile ได้แก่ Tangier disease, homozygous deficiency ของ apolipoprotein AI และ lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) Tangier disease เกิดจาก homozygous mutation ของยีน *ABCA1* ผู้ป่วยจะมีโคเลสเตอรอลสะสมตามส่วนต่างๆของร่างกาย อาการทางคลินิกที่จำเพาะได้แก่ ตรวจพบต่อมทอนซิลโตและมีสีส้มจากการสะสมของโคเลสเตอรอล อาการอื่นๆ เช่น ไตวาย

ผู้ป่วยที่มีระดับ HDL-C ในเลือดสูงกว่า 95 percentile มีความผิดปกติของเอ็นไซม์ cholesterol ester transfer pro-

tein (CETP) หรือ endothelial lipase

3. กลุ่มอาการผิดปกติของไตรกลีเซอไรด์

ผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงกว่า 95 percentile เกิดจาก homozygous mutation ของยีน *LPL, APOC2, APOA5* ผู้ป่วยเหล่านี้จะตรวจพบ eruptive xanthoma, lipemia retinalis และเกิดตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันได้

ผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดต่ำมากเกิดจาก homozygous mutation ของยีน *MTTP, APOB* และ *SAR1B* (chylomicron retention disease)

อาการและอาการแสดง

ขึ้นกับชนิดของไขมันที่ผิดปกติ ระยะเวลาที่เป็น และอวัยวะที่เกิดปัญหา อาการแสดงที่เป็นลักษณะจำเพาะพบได้ที่ผิวหนังและใต้ผิวหนัง

ผู้ป่วย familial hypercholesterolemia สามารถตรวจพบลักษณะจำเพาะซึ่งเกิดจากการสะสมของโคเลสเตอรอลที่ผิวหนัง ชั้นใต้ผิวหนัง และตามอวัยวะต่าง ๆ ได้แก่ tendinous xanthomas, xanthelasma และ arcus senilis ผู้ป่วยที่มีระดับโคเลสเตอรอลในเลือดสูงเป็นระยะเวลานานจนเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง เมื่อเกิดการอุดตันที่อวัยวะใดจะมีอาการและอาการแสดงของการขาดเลือดจากอวัยวะนั้น ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ อัมพฤกษ์ อัมพาต โรคหลอดเลือดส่วนปลายที่ขาอุดตัน

การมีโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์สูงร่วมกันจาก intermediate density lipoproten (IDL) ที่สูง (type III dysbetalipoproteinemia) อาจพบ palmar xanthoma ที่ฝ่ามือ

ผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงเกิน 1,000 มก./ดล. มีโอกาสพบ eruptive xanthoma, lipemia retinalis, ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน และตับโต

แนวทางการตรวจคัดกรอง

ผู้ป่วยที่ควรได้รับการตรวจคัดกรองหาโรคความผิดปกติของไขมันในเลือด ได้แก่[2-4]

1. ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไปทั้งเพศหญิงและเพศชาย

2. ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง ได้แก่ โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง สูบบุหรี่ โรคอ้วน โรคไตวายเรื้อรัง ผู้ป่วยเอชไอวี โรคถุงน้ำที่รังไข่ (polycystic ovarian syndrome) โรคที่มีการอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammatory diseases) เช่นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์, SLE, โรคสะเก็ดเงิน ผู้ที่มีญาติสายตรงผู้ชายเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจเมื่ออายุ <55 ปี และผู้หญิงเมื่ออายุ <65 ปี

3. ผู้ป่วยที่มีอาการหรืออาการแสดงของการมีระดับไขมันในเลือดสูงเช่น xanthoma, xanthelasma, premature arcus cornealis หรือมีหลักฐานของการมีหลอดเลือดแดงแข็ง

4. เด็กที่มีประวัติบุคคลในครอบครัวเป็นโรค hypercholesterolemia หรือ chylomicronemia

การตรวจเลือดเพื่อวินิจฉัยภาวะไขมันในเลือดผิดปกติควรทำโดยให้ผู้ป่วยอดอาหารมาอย่างน้อย 12 ชม. โดยตรวจระดับ total cholesterol, triglyceride และ HDL-C ระดับ LDL-C สามารถได้จากการวัดโดยตรงในเลือด (direct LDL-C) หรือจากการคำนวณโดยใช้สูตร Friedwald formula

Calculated LDL-C (มก./ดล.) = total cholesterol - (triglyceride/5) - HDL-C

ข้อจำกัดของการคำนวณ calculated LDL-C จากสูตร Friedwald formula ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงจะทำให้คำนวณระดับ LDL-C ได้ค่าต่ำกว่าความเป็นจริง โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง >400 มก./ดล. ไม่ควรใช้สูตรนี้ นอกจากนี้สูตรนี้ไม่สามารถคำนวณได้ถ้าผู้ป่วยไม่ได้อดอาหารมาเจาะเลือด ในขณะที่การวัด direct LDL-C ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องอดอาหารมาเจาะเลือด พบว่า LDL-C จากการคำนวณมีความแตกต่างจากการวัด direct LDL-C ในเลือดประมาณร้อยละ 13 โดยความแตกต่างจะยิ่งมากขึ้นเมื่อระดับไตรกลีเซอไรด์ของผู้ป่วยสูงขึ้น[5]

หลักการดูแลผู้ป่วยภาวะไขมันในเลือดสูง (ภาพที่ 66.1)

1. จำแนกชนิดของความผิดปกติของไขมันในเลือด อาจแบ่งง่าย ๆ เป็นระดับโคเลสเตอรอลสูง ไตรกลีเซอไรด์สูง หรือสูงทั้งโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์

2. สืบค้นสาเหตุและปัจจัยส่งเสริมให้ระดับไขมันสูง เช่น โรคเบาหวาน, โรคไตเรื้อรัง, nephrotic syndrome, obstructive liver disease, hypothyroidism, แอลกอฮอล์, การได้รับยาบางชนิด เช่น steroid, anabolic hormone, estrogen, protease inhibitor, thiazide, beta-blocker

3. ประเมินว่าผู้ป่วยมีโรคหลอดเลือดแดงแข็งแล้วหรือไม่ เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ หลอดเลือดสมองตีบ หลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ

4. ผู้ที่ยังไม่เป็นโรคหลอดเลือดแดงแข็งควรประเมินปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดแข็งในอนาคตโดยส่วนใหญ่พิจารณาจากปัจจัย อายุ เพศ ประวัติญาติสายตรงป่วยเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ (เพศชายอายุ <55 ปีและเพศหญิง <65 ปี) สูบบุหรี่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ระดับความดันซีสโตลิก ระดับ total cholesterol และระดับ HDL-C รวมทั้งเส้นรอบเอว เครื่องมือที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ได้แก่ Framingham risk score (FRS) ซึ่งพัฒนามาจากประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกา ทางยุโรปใช้ SCORE และเครื่องมือใหม่ ASCVD risk score[6] ซึ่งประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองใน 10 ปี และความเสี่ยงตลอดชั่วชีวิต การศึกษาพบว่าเมื่อใช้ FRS ประเมินประชากรเอเชียความเสี่ยงที่ประเมินได้จะสูงเกินจริง[7] การประเมินจึงควรใช้เครื่องมือที่พัฒนาจากประชากรในพื้นที่หรือใช้ FRS ที่ปรับใหม่ (recalibrated FRS) ด้วยข้อมูลที่ได้จากประชากรในพื้นที่[7] เครื่องมือประเมินที่พัฒนาจากข้อมูลของประชากรไทยได้แก่ RAMA E-GAT score

การรักษา

ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำเรื่องอาหารและการปฏิบัติตัว โดยลดอาหารที่มีกรดไขมันอิ่มตัว (<ร้อยละ 7 ของแคลอรี่/วัน) และรับประทานอาหารที่มี trans fat ให้น้อยที่สุด (<2 กรัม/วัน) จำกัดอาหารที่มีโคเลสเตอรอลสูง (<300 หรือ <200 มก./วันขึ้นกับระดับเป้าหมายของ LDL-C) อาหารที่มีโคเลสเตอรอลสูง ได้แก่ ไข่แดง เครื่องในสัตว์ หนังสัตว์ อาหารทะเลจำพวกหอย ปลาหมึก ควรรับประทานปลาอย่างน้อย 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ ในกรณีน้ำหนักเกินหรืออ้วน ให้ลดน้ำหนักอย่างน้อยร้อยละ 5-10 ของน้ำหนักตัวตั้งต้น เพิ่มอาหารกากใย รวมทั้งเพิ่มการรับประทาน plant sterols และ stanols[8]

การใช้ยา

ยาลดระดับไขมันในเลือดแบ่งเป็นยากลุ่มที่ออกฤทธิ์หลักในการลดระดับโคเลสเตรอรอล และยาลดระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด ผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงกว่า 500 มก./ดล. ควรเลือกใช้ยาที่ออกฤทธิ์ลดระดับไตรกลีเซอไรด์เป็นหลักเพื่อป้องกันการเกิดตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (**ตารางที่ 66.1**)

1. ยาที่ออกฤทธิ์หลักในการลดระดับโคเลสเตอรอล

1.1 Statin ออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ HMGCoA reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการสร้างโคเลสเตอรอล นอกจากนี้ยังเพิ่มการทำลายของ LDL ผ่าน LDL receptor แม้ว่าประโยชน์ของยา statin ส่วนใหญ่มาจากการลดระดับ LDL-C ในเลือด ยา statin ยังมีประโยชน์ในการลดระดับไตรกลีเซอไรด์ และเพิ่ม HDL-C ได้เล็กน้อย รวมทั้งมีประโยชน์ต่อ lipoprotein อื่นๆ นอกจากนี้ยังมีประโยชน์อื่นๆที่ไม่เกี่ยวข้องกับการลดระดับไขมันในเลือด (pleiotropic effects) เช่น ลดการอักเสบของหลอดเลือด เพิ่มความเสถียรของ atherogenic plaque ฯลฯ การศึกษา meta-analysis พบว่าการลดระดับ LDL-C ลงทุกๆ 1 มิลลิโมล/ลิตร (38.5 มก./ดล.) ด้วยยา statin เป็นเวลา 5 ปี สามารถลดอัตราตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจร้อยละ 20-25[9] มีประโยชน์ทั้ง primary และ secondary prevention[9] การใช้ยา statin ขนาดสูง เพื่อลดระดับ LDL-C ลงประมาณร้อยละ 50 จากระดับตั้งต้นในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแข็งสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งลงได้มากกว่าการใช้ยา statin ขนาดต่ำ[10] นอกจากนี้พบว่ายา statin มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C ตั้งต้นไม่สูงมากอีกด้วย[11,12]

ผู้ป่วย 4 กลุ่มที่การศึกษาพบว่าได้ประโยชน์จากยา statin ในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง ได้แก่

1. ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (secondary prevention)
2. ผู้ที่มีระดับ LDL-C ≥ 190 มก./ดล.
3. ผู้ป่วยโรคเบาหวาน อายุ 40-75 ปีที่มีระดับ LDL-C 70-189 มก./ดล.
4. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งสูงที่มีระดับ LDL-C ระหว่าง 70-189 มก./ดล.[13]

ยา statin ลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 20-60 เพิ่มระดับ HDL-C ได้ร้อยละ 2-16 และลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ ร้อยละ 7-37 การเพิ่มขนาดยา statin สองเท่าสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นเพียงร้อยละ 6[14] ยา statin ส่วนใหญ่ละลายในไขมันได้ดี ยกเว้น pravastatin และ rosuvastatin, ยา atorvastatin และ fluvastatin ขับทางไตน้อยกว่ายา statin ตัวอื่นๆ

ผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ ปวดท้อง ท้องอืด ท้องเสีย ปวดหัว คลื่นไส้ และอาการทางกล้ามเนื้อ ผลข้างเคียงต่อ

ตารางที่ 66.1 ยาลดระดับไขมันในเลือด

ยา	ขนาดยาที่แนะนำต่อวัน	กลไกการออกฤทธิ์	ผลข้างเคียงที่สำคัญ
กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์หลักในการลดระดับโคเลสเตอรอล			
Statin	Fluvastatin 20-80 มก. Pravastatin 10-80 มก. Lovastatin 10-80 มก. Simvastatin 10-40 มก. Atorvastatin 10-80 มก. Rosuvastatin 5-20 มก.	ยับยั้งการสร้างโคเลสเตอรอลผ่าน HMG coA เพิ่มการทำลาย LDL ผ่าน LDLR	อาการทางกล้ามเนื้อ ตับอักเสบ เบาหวาน
Bile acid sequestrant	Cholestyramine 4-24 กรัม Colestipol 5-30 กรัม (แบบผง) หรือ 2-16 กรัม (แบบเม็ด) Colesevelam 3.75-4.38 กรัม (6-7 เม็ด)	ยับยั้งการดูดซึมกรดน้ำดี เพิ่มการทำลาย LDL ผ่าน LDLR	อาการทางลำไส้ มีผลต่อการดูดซึมของยา เพิ่มระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด
Ezetimibe	10 มก.	ยับยั้งการดูดซึมโคเลสเตอรอลผ่าน NPC1L1	ท้องเสีย Myopathy
กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์หลักในการลดระดับไตรกลีเซอไรด์			
Fibrate	Fenofibrate 100-300 มก. Gemfibrozil 600-1,200 มก.	ลดการสร้าง VLDL เพิ่มการทำงานของ LPL	กล้ามเนื้อ นิ่วในถุงน้ำดี
Nicotinic acid	Nicotinic acid 3-6 กรัม	ลดการสร้าง VLDL	ร้อนวูบวาบ ระดับน้ำตาลในเลือด
Omega-3	4 กรัม	ลดการสร้างไตรกลีเซอไรด์	การแข็งตัวของเลือด

NPC1L1, Niemann-Pick C1-like1; VLDL, very low density lipoprotein; LPL, lipoprotein lipase

กล้ามเนื้อพบประมาณร้อยละ 10 และมักเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยา ความรุนแรงพบได้หลากหลายตั้งแต่อาการปวดเมื่อย กล้ามเนื้ออักเสบ อ่อนแรง หรือรุนแรงมากคือ rhabdomyolysis ผู้ป่วยที่มีอาการทางกล้ามเนื้อหลังเริ่ม statin ควรตรวจ creatinine kinase (CPK) เพื่อตรวจหาการอักเสบของกล้ามเนื้อ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด rhabdomyoloysis ได้แก่ ผู้ป่วยโรคไต อายุมาก ผู้ป่วยไทรอยด์ต่ำ หรือได้รับยาหลายชนิด ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการตรวจ CPK ก่อนเริ่มยา ติดตามค่าหลังได้รับยาหรือมีการเพิ่มขนาดยา ควรหยุดยา statin ถ้า CPK สูงกว่า 5 เท่าของค่าปกติ นอกจากนี้ยา statin สามารถมีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ (transaminase) >3 เท่า ได้ประมาณร้อยละ 1 ถ้าระดับเอนไซม์ยังสูง > 3 เท่าตลอดและคิดว่าเกิดจากยา statin ควรหยุดยาและเปลี่ยนไปใช้ยา statin ตัวอื่นหรือยากลุ่มอื่น[15] นอกจากนี้มีรายงานว่ายา statin มีผลต่อ glucose homeostasis และเพิ่มอุบัติการณ์โรคเบาหวานแต่ประโยชน์ของยา statin ยังสูงกว่าผลจากการเกิดเบาหวานจึงแนะนำให้ใช้ได้ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ แต่ควรเฝ้าระวังการเกิดโรคเบาหวานโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง[12,16-18]

ผลข้างเคียงของ statin ขึ้นกับขนาด ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ยา simvastatin 80 มก./วัน เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกล้ามเนื้ออักเสบ ขนาดสูงสุดของ simvastatin คือ 40 มก./วัน

ยา statin มีอันตรกิริยากับยาหลายชนิด ยากลุ่ม protease inhibitor ห้ามใช้ร่วมกับยา simvastatin และ lovastatin เนื่องจากเมตาบอลิซึมผ่าน cytochrome P450 ทำให้ระดับยา simvastatin และ lovastatin เพิ่มสูงขึ้นมากจนเสี่ยงต่อการเกิดกล้ามเนื้ออักเสบ องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกามีข้อแนะนำในการใช้ยา simvastatin ดังนี้

- Simvastatin ห้ามใช้ร่วมกับ ketoconazole, itraconazole, pocazonazole, erythromycin, clarithromycin, telitromycin, nefazodone, gemfibrozil, cyclosporin และ danazol

Endocrine

- Amiodarone, verapamil และ diltiazem ห้ามใช้ร่วมกับ simvastatin เกิน 10 มก./วัน
- Amlodipine, ranolazine ห้ามใช้ร่วมกับ simvastatin เกิน 20 มก./วัน

ยา statin ห้ามใช้ในหญิงมีครรภ์ ให้นมบุตร และผู้ป่วยตับอักเสบรุนแรง

1.2 Bile acid sequestrant (BAS) ได้แก่ cholestyramine, colestipol และ colesevelam ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการดูดซึมกรดน้ำดีในลำไส้เล็กทำให้เพิ่มการสร้างกรดน้ำดีจากโคเลสเตอรอลที่ตับและกระตุ้นการทำลาย LDL โดย LDLR นอกจากนี้ยังกระตุ้นการผลิต VLDL ที่ตับทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น ยา BAS ลดระดับ LDL-C ในเลือดได้ประมาณร้อยละ 3-30 ขึ้นกับขนาดของยาโดยจะออกฤทธิ์ลดไขมันในเลือดภายใน 2-4 สัปดาห์ ยา BAS สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยา statin ได้ หรือใช้ร่วมกันกับยา statin หรือ niacin

ยา BAS ไม่ดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดจึงเป็นยาที่ปลอดภัยมาก ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยา ได้แก่ อาการท้องผูก ท้องอืด คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง อาการท้องผูกพบได้ถึงร้อยละ 25 ของผู้ป่วยจึงควรเริ่มยาในขนาดต่ำและค่อยๆเพิ่มร่วมกับการให้ยาระบาย cholestyramine และ colestipol มีผลต่อการดูดซึมของยาหลายชนิด เช่น tetracycline, phenobarbital, digoxin, levothyroxine, beta blocker, cyclosporine, warfarin, pravastatin, fluvastatin, aspirin และ hydrochlorothiazide ถ้าต้องใช้ยาร่วมกันควรรับประทานยาเหล่านี้ก่อนยา BAS 1-2 ชม. หรือหลังยา BAS 4-6 ชม. ยา colesevalam มีผลข้างเคียงและ drug interaction ต่ำที่สุดในยากลุ่มนี้

ยา BAS ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคลำไส้อุดตัน และผู้ป่วยที่มีอาการท้องผูกรุนแรง นอกจากนี้ควรระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งระดับที่ >400 มก./ดล.

1.3 Ezetimibe ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของ Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) protein ทำให้การดูดซึมโคเลสเตอรอลที่เซลล์ลำไส้ลดลงและเพิ่มการทำลาย LDL ผ่าน LDLR ยา ezetimibe ขนาด 10 มก./วัน สามารถลดระดับ LDL-C ในเลือดได้ประมาณร้อยละ 14-25 อย่างไรก็ตาม ezetimibe สามารถใช้ร่วมกับยาลดไขมันอื่นๆ[19] หรือใช้เป็นยาเดี่ยวในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา statin ได้ ทั้งนี้การดูดซึมของยาไม่ถูกรบกวนโดยอาหาร

ผลข้างเคียงของยา ได้แก่ ท้องเสีย และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ มีรายงานของ myopathy บ้าง แต่พบได้น้อยมาก ยา ezetimibe สามารถเพิ่มระดับยา cyclosporine ห้ามใช้ยาในผู้ป่วยตั้งครรภ์ และมีตับอักเสบรุนแรง

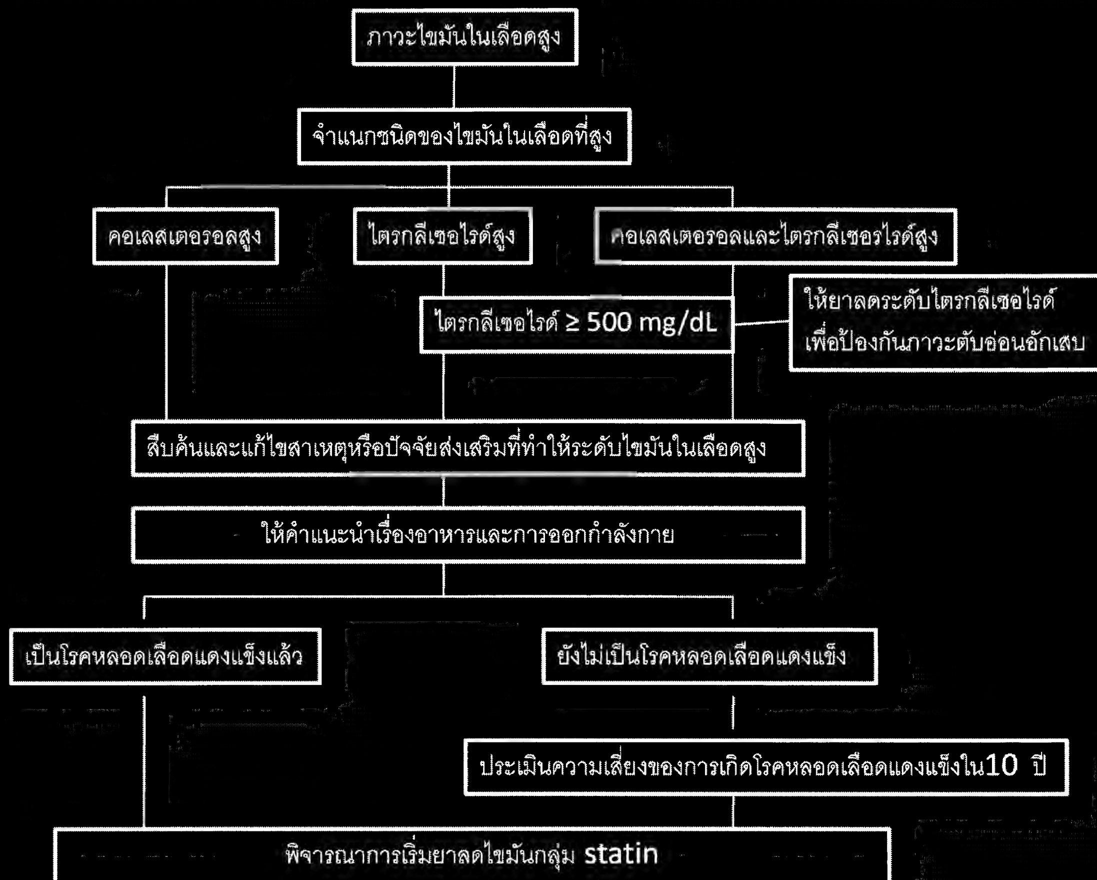
2. ยาที่ออกฤทธิ์หลักในการลดไตรกลีเซอไรด์

2.1 Fibrate ออกฤทธิ์กระตุ้น peroxisomal proliferator activated receptor α (PPAR α) ซึ่งเป็น transcription factor ที่กระตุ้นการทำงานของยีนที่จำเป็นสำหรับ fatty acid oxidation รวมทั้งกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ lipoprotein lipase (LPL) และเพิ่ม apolipoprotein AI ยากลุ่ม fibrate สามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ร้อยละ 25-40 ลดไตรกลีเซอไรด์ที่สูงหลังรับประทานอาหารและเพิ่มระดับ HDL-C ได้[20] การศึกษา VAHIT พบว่า gemfibrozil สามารถลดโรคหลอดเลือดหัวใจได้ทั้งในผู้ป่วยที่เป็นและไม่เป็นเบาหวาน[21] แต่การศึกษา FIELD ซึ่งเปรียบเทียบการให้ fenofibrate กับยาหลอกในผู้ป่วยเบาหวานไม่พบประโยชน์ในการลดโรคหลอดเลือดหัวใจ[22] ล่าสุดการศึกษา ACCORD-LIPID ศึกษาการให้ยา statin ร่วมกับยา fenofibrate เทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าการให้ยา fenofibrate ร่วมกับยา statin มีผลในการลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจไม่ต่างกับการใช้ statin ร่วมกับยาหลอก[23] แต่พบว่าอาจจะมีประโยชน์ในการให้ในผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ ≥ 204 มก./ดล. และ HDL-C ต่ำ

ยา fenofibrate และ gemfibrozil สามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ใกล้เคียงกัน แต่ยา fenofibrate มีอันตรกิริยากับยา statin น้อยกว่า gemfibrozil ทำให้ความเสี่ยงต่อกล้ามเนื้อต่ำกว่าเมื่อใช้ fenofibrate ร่วมกับยา statin ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ simvastatin ร่วมกับ gemfibrozil

ผลข้างเคียงของยา นอกจากอาการกล้ามเนื้ออักเสบยังมีรายงานการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดนิ่วในถุงน้ำดีอีกด้วย

2.2 Nicotinic acid (niacin) ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการเคลื่อนย้ายกรดไขมันออกจากเซลล์ ลดการสร้างและปลดปล่อย VLDL จากตับจากการยับยั้งเอนไซม์ diacylglycerol acyltransferase-2 ที่เซลล์ตับซึ่งเป็นเอนไซม์หลักของการสังเคราะห์ไตรกลีเซอไรด์[24] และผลจากไตรกลีเซอไรด์ลดลงทำให้มีการทำลาย apolipoprotein B นอกจากนี้ niacin สามารถเพิ่มระดับ HDL-C โดยลดการย่อยสลาย apolipoprotein AI และปัจจุบันยังเป็นยาเดียวที่สามารถ



ภาพที่ 66.1 หลักการดูแลผู้ป่วยไขมันในเลือดสูง

ลดระดับ lipoprotein A ได้

ผลข้างเคียงของยา ได้แก่ อาการแสบร้อนที่ผิวหนัง (hot flush) การทานยาร่วมกับแอลกอฮอล์ อาหารรสจัด และการอาบน้ำร้อนจะกระตุ้นให้อาการแสบร้อนเป็นมากขึ้น การรับประทานยาแอสไพรินหรือ ibuprofen ก่อนยา niacin 1/2-1 ชม. สามารถลดอาการแสบร้อนได้ การใช้ยา niacin ที่ออกฤทธิ์ยาว (extended release) หรือใช้ร่วมกับยา laropiprant สามารถช่วยลดอาการแสบร้อนที่ผิวหนังได้เช่นเดียวกัน ผลข้างเคียงอื่นๆของยา ได้แก่ ระดับกรดยูริกในเลือดเพิ่มสูงขึ้น อาการท้องเสีย ท้องอืด และตับอักเสบ

2.3 Omega-3 ได้มาจากน้ำมันปลา ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการสร้าง VLDL เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ LPL ทำให้ย่อยสลายไตรกลีเซอไรด์จาก VLDL และ chylomicron ได้ดีขึ้น[25] ขนาดยาที่ใช้ในการลดระดับไตรกลีเซอไรด์ คือ EPA และ DHA 2-4 กรัม/วัน แนะนำให้ใช้ omega-3 ที่ผลิตเพื่อใช้เป็นยาลดไขมัน การใช้ omega-3 ที่เป็นเม็ดเสริมอาหารอาจไม่ได้ผลดี เนื่องจากปริมาณ omega-3 มีไม่มากพอ ข้อดีของ omega-3 คือเป็นสารที่ได้มาจากธรรมชาติ อาจมีกลิ่นคาวปลาบ้าง มีผลข้างเคียงน้อย ที่พบคือ ท้องอืด ท้องเฟ้อ มีรายงานว่า omega-3 ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มขึ้นบ้างในระยะเริ่มใช้ แต่กลับสู่สภาพเดิมได้เอง ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาการแข็งตัวของเลือด

สรุป

ผู้ป่วยที่มีไขมันสูงในเลือดควรได้รับคำแนะนำเรื่องอาหารและการออกกำลังกาย มองหาและแก้ไขปัจจัยเสริมที่ทำให้เกิดไขมันในเลือดสูง เมื่อต้องใช้ยาลดไขมันควรเริ่มใช้ยา statin ก่อนโดยเฉพาะผู้ป่วย 4 กลุ่มได้แก่ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงแข็ง LDL-C ≥ 190 มก./ดล. ผู้ป่วยโรคเบาหวานอายุ 40-75 ปี และผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งสูงที่มีระดับ LDL-C ระหว่าง 70-189 มก./ดล. ถ้าผู้ป่วยทนต่อยา statin ไม่ได้จึงอาจเลือกใช้ยาลดไขมันกลุ่มอื่นๆต่อไป ผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง > 500 มก./ดล. ควรเริ่มยากลุ่มที่ออกฤทธิ์หลักในการลดไตรกลีเซอไรด์ก่อนเพื่อป้องกันภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (**ภาพที่ 66.1**)

เอกสารอ้างอิง

1. Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. Nat Rev Genet 2009;10:109-21.
2. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. Can J Cardiol 2009;25:567-79.
3. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme ouputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. N Engl J Med 1973;288:813-5.
4. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis 2011;217 Suppl 1:S1-44.
5. Rungtanapirom S, Ongphiphadhanakul B, Kiatbamrungpunt T, Bhakdikul J, Archavanuntakun S, Taerakul C, et al. Comparative study of direct-measured and calculated LDL in clinical use. J Med Assoc Thai 2008;91:989-94.
6. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Sr., Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013.
7. Barzi F, Patel A, Gu D, Sritara P, Lam TH, Rodgers A, et al. Cardiovascular risk prediction tools for populations in Asia. J Epidemiol Community Health 2007;61:115-21.
8. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. Diabetes Care 2008;31:811-22.
9. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366:1267-78.
10. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol 2006; 48:438-45.
11. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
12. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195-207.
13. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013.
14. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. N Engl J Med 1999;341:498-511.
15. Hou R, Goldberg AC. Lowering low-density lipoprotein cholesterol: statins, ezetimibe, bile acid sequestrants, and combinations: comparative efficacy and safety. Endocrinol Metab Clin North Am 2009;38:79-97.
16. Coleman CI, Reinhart K, Kluger J, White CM. The effect of statins on the development of new-onset type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Med Res Opin 2008;24:1359-62.
17. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010;375: 735-42.
18. Thongtang N, Ai M, Otokozawa S, Himbergen TV, Asztalos BF, Nakajima K, et al. Effects of maximal atorvastatin and rosuvastatin treatment on markers of glucose homeostasis and inflammation. Am J Cardiol 2011;107:387-92.
19. Ara R, Tumur I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, et al. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2008;12:iii, xi-xiii, 1-212.
20. Goldberg IJ. Hypertriglyceridemia: impact and treatment. Endocrinol Metab Clin North Am 2009;38:137-49.
21. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med 1999;341: 410-8.
22. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1849-61.
23. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2

diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563-74.
24. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. Am J Cardiol 2008;101:20B-26B.
25. Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008;6:391-409.

67 Adrenal Disorder

ทวีศักดิ์ วรรณชาลี
ระวีวรรณ เลิศวัฒนารักษ์

ความผิดปกติของต่อมหมวกไตพบได้หลายชนิด แต่ที่พบได้บ่อยและเป็นเหตุให้ผู้ป่วยมาด้วยเรื่องความดันโลหิตสูง ได้แก่ primary aldosteronism, Cushing syndrome และ pheochromocytoma บทความนี้จะกล่าวถึงการตรวจคัดกรองเบื้องต้น ตรวจวินิจฉัย การแปลผลทางห้องปฏิบัติการ การหาสาเหตุ และแนวทางรักษาที่เหมาะสม

Primary Aldosteronism

พบร้อยละ 5-20 ของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทั้งหมด แนะนำให้ตรวจคัดกรองโรค primary aldosteronism ในกรณีต่อไปนี้

1. ควบคุมความดันโลหิตค่อนข้างยากหรือดื้อต่อการรักษา เช่น

- ความดันซีสโตลิก > 140 มม.ปรอทและความดันไดแอสโตลิก > 90 มม.ปรอทโดยได้รับยาคุมความดันโลหิตอย่างน้อย 3 ชนิดขึ้นไป
- ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง grade 2 (> 160-179/100 -109 มม.ปรอท)
- ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง grade 3 (> 180/110 มม.ปรอท)

2. ความดันโลหิตสูงที่ตรวจพบภาวะโปแตสเซียมต่ำทั้งที่เกิดขึ้นเองและเกิดร่วมกับการได้ยาขับปัสสาวะ

3. ความดันโลหิตสูงที่ตรวจพบตั้งแต่อายุน้อย (juvenile hypertension)

4. ความดันโลหิตสูงที่พบร่วมกับก้อนที่ต่อมหมวกไตโดยบังเอิญ (adrenal incidentaloma)

5. ความดันโลหิตสูงที่มีประวัติบุคคลในครอบครัวเป็นความดันโลหิตสูงตั้งแต่อายุน้อยหรือพบโรคหลอดเลือดสมองก่อนอายุ 40 ปี

6. ความดันโลหิตสูงทุกคนที่มีประวัติญาติสายตรงเป็นโรค primary aldosteronism

การวินิจฉัย (ภาพที่ 67.1)

อาศัยการตรวจพบ aldosterone ในร่างกายสูงกว่าปกติและ renin ในร่างกายต่ำกว่าปกติ การตรวจแบ่งเป็น 2 ขั้นตอน ได้แก่ การตรวจคัดกรอง (screening test) และการตรวจยืนยัน (confirmation test)

1. การตรวจคัดกรอง ทำได้โดยตรวจเลือดดูอัตราส่วนของ aldosterone ต่อ renin (aldosterone to renin ratio: ARR)

ขั้นตอนการตรวจ

- เจาะเลือดตอนเช้าหลังตื่นนอนอย่างน้อย 2 ชม. และนั่งพักก่อนเจาะเลือดอย่างน้อย 5-15 นาที

ข้อจำกัดหรือข้อควรระวัง

- ต้องตรวจในขณะที่ค่าโปแตสเซียมในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ เนื่องจากภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำมีผลต่อการแปลผล ARR
- ควรทำในขณะที่ร่างกายได้รับโซเดียมอย่างเพียงพอ
- ยาบางชนิดมีผลต่อการแปลผล ARR ผลบวกลวงพบได้กรณีได้รับยา beta-blocker และ NSAID ผลลบลวงในกรณีที่ได้รับยา ACEI, angiotensin receptor blocker (ARB) และ calcium channel blocker (CCB) บางชนิดเป็นต้น ดังนั้นก่อนตรวจเลือด ถ้าทำได้แนะนำให้เปลี่ยนยาลดความดันโลหิตให้เหมาะสม โดยควรหยุดยากลุ่ม beta-blocker, diuretic, ACEI และ ARB อย่างน้อย 2 สัปดาห์ ส่วนยา mineralocorticoid receptor antagonist แนะนำให้หยุด 6 สัปดาห์ ยาที่ไม่รบกวนการตรวจ ARR และสามารถให้ได้ระหว่างการตรวจเลือดมี 3 ชนิดได้แก่ alpha-1 adrenergic blocker, long acting CCB (verapamil slow release) และ hydralazine

การแปลผล

- ผู้ป่วย primary aldosteronism ต้องมี ARR > 30 ร่วมกับ plasma aldosterone concentration (PAC) > 15 นาโนกรัม/ดล. และ plasma renin activity (PRA) <1 นก./มล./ชม.

2. การตรวจยืนยัน ทำได้ 4 วิธี ได้แก่ fludrocortisone suppression test, oral saline load test, intravenous saline load test และ captopril challenge test แต่วิธีที่นิยมทำในเวชปฏิบัติ คือ intravenous saline load test

และ captopril challenge test

2.1 Intravenous saline load test

ขั้นตอนการตรวจ

- ให้ผู้ป่วยนอนราบอย่างน้อย 1 ชม. (แนะนำให้เริ่มตรวจระหว่าง 6.00-8.00 น.) และให้นอนราบตลอดจนสิ้นสุดการทดสอบเป็นระยะเวลาทั้งหมด 4 ชม.
- ให้น้ำเกลือนอร์มัลทางหลอดเลือดดำด้วยอัตรา 500 มล./ชม. เป็นเวลา 4 ชม. (รวมสารน้ำที่ได้ 2,000 มล.)
- เจาะเลือดตรวจ PAC หลังการให้สารน้ำทางหลอดเลือดครบ 4 ชม.

ข้อจำกัดและข้อควรระวัง

- ควรให้ค่าโปแตสเซียมในเลือดควรอยู่ในระดับปกติในวันที่ทำการทดสอบ
- หยุดยากลุ่ม beta-blocker, diuretic, ACEI และ ARB อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนการตรวจเลือด และหยุดยา mineralocorticoid receptor antagonist อย่างน้อย 6 สัปดาห์
- ระหว่างทดสอบควรวัดอัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิตร่วมด้วยเสมอ โดยเฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะหัวใจวายจากการได้รับสารน้ำจำนวนมากในระยะอันสั้น เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ที่เคยมีประวัติโรคหัวใจ หัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือมีความดันโลหิตสูงมากและยังไม่สามารถควบคุมได้ในระดับที่ปลอดภัยควรหลีกเลี่ยงการทดสอบนี้

การแปลผล

- ถ้า PAC < 5 นก./ดล. ไม่ใช่ primary aldosteronism
- ถ้า PAC > 10 นก./ดล. สนับสนุนภาวะ primary aldosteronism

2.2 Captopril challenge test

ขั้นตอนการตรวจ

- ให้ผู้ป่วยนอนราบอย่างน้อย 1 ชม.ในช่วงเช้าและตรวจ PAC และ plasma renin activity (PRA)
- ให้รับประทานยา captopril ขนาด 25 มก.
- หลังได้รับยา 2 ชม. ทำการตรวจเลือด PAC และ PRA ซ้ำ

การแปลผล

- ปกติ PAC จะลดลงมากกว่าร้อยละ 30 และค่า PAC หลังได้ยาน้อยกว่า 15 นก./ดล.
- ผู้ป่วย primary aldosteronism ค่า PAC จะยังคงสูงหรือลดลง < ร้อยละ 30

การหาสาเหตุ

มีความสำคัญเนื่องจากการรักษาแตกต่างกัน ถ้าเป็น aldosterone producing adenoma (APA หรือ Conn's syndrome) และ primary unilateral adrenal hyperplasia (PAH) รักษาโดยการผ่าตัด แต่ถ้าเป็น bilateral adrenal hyperplasia (BAH) หรือ idiopathic hyperaldosteronism (IHA) รักษาด้วยยา aldosterone antagonist ซึ่งจากการซักประวัติและการตรวจเบื้องต้นอาจพอช่วยแยกโรคได้เช่น APA มักพบในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า BAH อาจพบมีความดันโลหิตสูงกว่าและมีโปแตสเซียมต่ำได้มากกว่า แต่จำเป็นต้องตรวจ CT scan และทำ adrenal venous sampling เพื่อยืนยันโรค (**ภาพที่ 67.1**) โดยถ้า CT scan พบก้อนที่ต่อมหมวกไตขนาดโตกว่า 1 ซม. โดยมีเพียงก้อนเดียวและวัด Hounfield จาก CT scan ได้ <10 HU ในผู้ป่วยอายุ < 40 ปี มีโอกาสเป็น APA สูง แต่ในผู้ป่วยที่อายุ > 40 ปีอาจตรวจพบก้อนที่ต่อมหมวกไตโดยที่ก้อนนั้นไม่ได้เกี่ยวข้องได้ ดังนั้นวิธีที่ดีที่สุดในรายที่ไม่แน่ชัดคือ การตรวจ adrenal venous sampling ซึ่งจะไม่กล่าวรายละเอียดในที่นี้

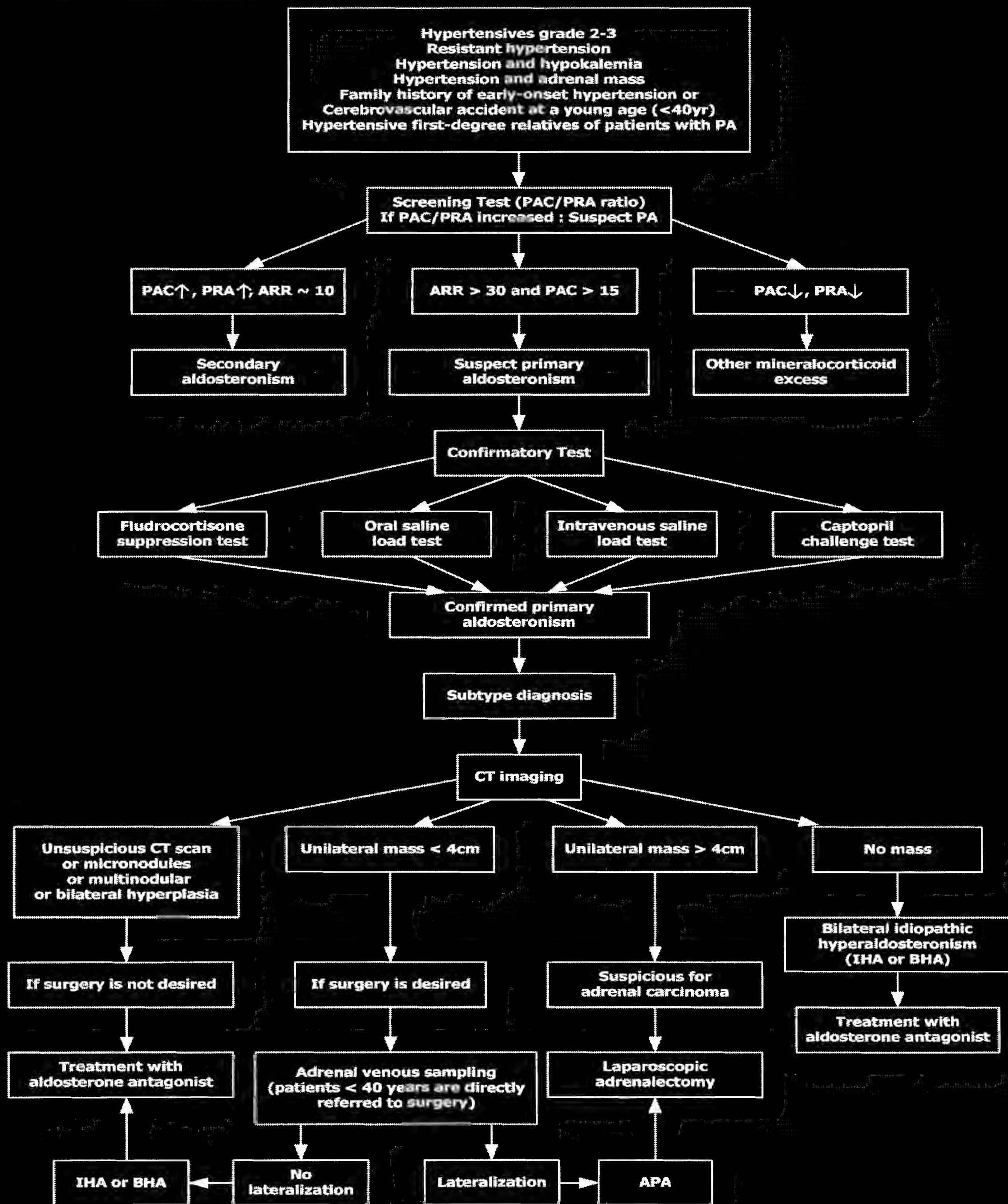
การรักษา

ขึ้นกับสาเหตุ ถ้าเป็น APA หรือ PAH รักษาโดยผ่าตัดต่อมหมวกไตข้างที่ตรวจพบก้อนออก (unilateral adrenalectomy) โดยต้องคุมความดันโลหิตและระดับโปแตสเซียมให้อยู่ในเกณฑ์ปกติก่อนผ่าตัด อย่างไรก็ตามหลังผ่าตัดผู้ป่วยอาจยังมีความดันโลหิตสูงอยู่ถ้าผู้ป่วยมีภาวะ essential hypertension ร่วมด้วย ปัจจัยที่ช่วยพยากรณ์ว่าหลังผ่าตัดความดันโลหิตสูงจะหายขาดคือไม่มีประวัติโรคความดันโลหิตสูงในครอบครัว ใช้ยาควบคุมความดันน้อยกว่า 3 ชนิดก่อนผ่าตัด และสามารถควบคุมความดันโลหิตและโปแตสเซียมในเลือดได้ดีก่อนผ่าตัดด้วยยา aldosterone antagonist เป็นต้น

ถ้าเป็น IHA, BHA หรือ APA และ PAH ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือระหว่างรอผ่าตัด แนะนำให้ใช้ aldosterone antagonist (แนวทางการเลือกวิธีการรักษา primary aldosteronism แสดงใน **ตารางที่ 67.1**) ได้แก่ spironolactone โดยเริ่มในขนาด 12.5-25 มก./วัน วันละ 1-2 ครั้ง และค่อยๆ ปรับเพิ่มขนาดขึ้นจนถึงขนาดสูงสุด 400 มก./วัน แต่ส่วนใหญ่ขนาดยาที่เหมาะสมคือ 100-200 มก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ส่วนใหญ่ระดับโปแตสเซียมต่ำจะเริ่มกลับมาปกติหลังได้ยา 1-2 สัปดาห์ ส่วนความ

ตารางที่ 67.1 แนวทางการรักษาแยกตามสาเหตุของ primary aldosteronism

ชนิดของ PA	การรักษาหลัก	การรักษารอง
Unilateral aldosterone-producing adenoma Primary unilateral adrenal hyperplasia	Unilateral adrenalectomy	Spironolactone, eplerenone, amiloride, aldosterone synthase inhibitor
Bilateral adenal hyperplasia	Spironolactone, eplerenone, amiloride, aldosterone synthase inhibitor	Unilateral adrenalectomy
GRA (glucocorticoid-remediable aldosteronism)	Low dose glucocorticoid	Spironolactone, eplerenone, amiloride, aldosterone synthase inhibitor



ภาพที่ 67.1 แนวทางการวินิจฉัยและรักษา primary aldosteronism

ดันโลหิตกลับมาปกติใน 4-8 สัปดาห์ spironolactone อาจมีผลข้างเคียงทำให้เกิด gynecomastia หรือเจ็บเต้านมได้ในเพศชาย ประจำเดือนผิดปกติในเพศหญิง และอาจโปแตสเซียมสูงในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 3 (CKD stage 3) ดังนั้นควรติดตามอาการข้างเคียงอย่างเหมาะสม แนะนำให้ตรวจโปแตสเซียมและการทำงานของไต 4-6 สัปดาห์แรกหลังเริ่มยา

Cushing Syndrome

แนะนำให้ตรวจคัดกรองโรค Cushing syndrome ในกรณีต่อไปนี้

1. ผู้ที่มีสภาวะบางอย่างที่ไม่สมวัย ได้แก่ กระดูกพรุน, ความดันโลหิตสูง, โรคเบาหวานชนิดที่ 2 และผิวบางที่พบในคนอายุน้อย
2. ผู้ที่มีอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับ Cushing syndrome และมีอาการมากขึ้นเรื่อยๆ ได้แก่ easy bruising, facial plethora, proximal muscle weakness และ purple striae โดยเฉพาะ striae ที่มีความกว้างมากกว่า 1 ซม. อาการและอาการแสดงเหล่านี้พบได้ไม่บ่อยแต่มีความจำเพาะสูง
3. ผู้ที่ตรวจพบ adrenal incidentaloma
4. ผู้ที่มีประวัติเป็นโรคทางพันธุกรรมที่สัมพันธ์กับ Cushing syndrome เช่น carney complex และ multiple endocrine neoplasia (MEN) เป็นต้น

การวินิจฉัย (ภาพที่ 67.2)

การตรวจผู้ที่สงสัยว่าเป็น Cushing syndrome ประกอบด้วย 3 ขั้นตอน ได้แก่

1. การตรวจวินิจฉัยว่าร่างกายมีการสร้าง cortisol มากกว่าปกติ (endogenous Cushing syndrome) โดยต้องแยกภาวะ exogenous (steroid-induced) Cushing syndrome ออกไปก่อนโดยการซักประวัติการได้รับสารสเตียรอยด์ร่วมกับการตรวจ morning serum cortisol เพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัย ผู้ป่วย exogenous Cushing syndrome มักจะมี morning serum cortisol (เจาะเลือดตรวจช่วง 8.00-9.00 น.) < 5 มคก./ดล.

1.1 การตรวจคัดกรอง โดยทำการทดสอบ 1 mg overnight dexamethasone suppression test (1 mg ODST)

1.2 การตรวจยืนยัน ได้แก่

- 24 hours urine free cortisol (24 hr UFC) แนะนำให้ตรวจอย่างน้อย 2 วัน
- Midnight cortisol ทั้งการตรวจจากเลือดและจากน้ำลาย
- Standard low dose dexamethasone suppression test (LDDST)

การแปลค่าหรือการยืนยันการวินิจฉัยโรคต้องพบความผิดปกติในการทดสอบอย่างน้อย 2 อย่าง รายละเอียดการทดสอบและแปลค่าแสดงใน **ตารางที่ 67.2**

2. การตรวจเพื่อหาสาเหตุของโรค Cushing syndrome แบ่งตาม ACTH ได้ 2 ประเภท

2.1 ACTH dependent ได้แก่ Cushing syndrome ที่เกิดจาก pituitary adenoma หรือที่เรียกว่า Cushing disease และ ectopic ACTH ในกลุ่มนี้อาจตรวจร่างกายพบ hyperpigmentation และในผู้ป่วยที่มีสาเหตุจาก ectopic ACTH อาจตรวจพบ hypokalemic metabolic alkalosis ร่วมด้วย สิ่งสนับสนุนการวินิจฉัยที่ดีที่สุดคือ ระดับ ACTH > 10 พิโคกรัม/มล.

2.2 ACTH independent ได้แก่ Cushing syndrome ที่เกิดจาก adrenal adenoma หรือ adrenal carcinoma ถ้าเป็น adrenal carcinoma ผู้ป่วยอาจมีอาการแสดงของ Cushing syndrome ไม่ชัดเจนมากนักเนื่องจากการดำเนินโรคค่อนข้างรุนแรงและเร็ว และอาจมีอาการบางอย่างที่ตรงข้ามกับที่พบในผู้ป่วย adrenal adenoma เช่น ผู้ป่วย adrenal carcinoma อาจมีประวัติน้ำหนักลดมากกว่าน้ำหนักตัวเพิ่ม เป็นต้น ผู้ป่วยกลุ่ม ACTH independent จะตรวจพบระดับ ACTH < 10 พิโคกรัม/มล.

การแยกสาเหตุโดยดูระดับ ACTH จะช่วยการตัดสินใจตรวจหาตำแหน่งก้อนอย่างเหมาะสม โดย

- *ถ้าเป็น ACTH dependent* ควรทำ MRI pituitary มากกว่าการทำ CT scan เนื่องจากก้อนส่วนใหญ่มีขนาดเล็ก โดยถ้าพบ pituitary adenoma ขนาดโตกว่า 6 มม. จะช่วยวินิจฉัยว่าเป็น Cushing disease แต่ถ้าไม่พบก้อนชัดเจน ต้องตรวจโดย inferior petrosal venous sinus sampling (BIPSS) นอกจากนี้การทำ BIPSS ยังช่วยแยก Cushing disease และ ectopic ACTH ด้วย
- *ถ้าเป็น ACTH independent* การทำ CT adrenal gland ก็เพียงพอ เนื่องจากก้อนมักมีขนาดโตกว่า 1-2 ซม.
- *ถ้าไม่สามารถตรวจระดับ ACTH ได้* การทดสอบที่ช่วยแยกสาเหตุ ได้แก่ standard high dose dexamethasone suppression test (HDDST) หรือ 8 mg overnight dexamethasone suppression test (8 mg ODST) โดย

ระดับ cortisol จะลดลง > ร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่เป็น Cushing disease (**ตารางที่ 67.3**)

3. ตรวจหาภาวะแทรกซ้อนจากการมี cortisol ในร่างกายสูงขึ้น เช่น ภาวะกระดูกพรุน ความดันโลหิตสูง ระดับน้ำตาลในเลือดสูงหรือเบาหวาน และ hypercoagulable state เป็นต้น เพื่อให้การรักษาที่เหมาะสม

การรักษา

การรักษาหลัก คือ การผ่าตัดก้อนเนื้องอกออก ในรายที่ไม่หายขาดจากการผ่าตัด พิจารณาใช้การฉายแสงใน Cushing disease หรือยาเคมีบำบัดในกรณี adrenal carcinoma ผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำหรือไม่หายขาดหลังผ่าตัดมักพบใน Cushing disease มากกว่า adrenal adenoma อาจให้ยาลดการสร้าง cortisol เช่น ketoconazole แต่ควรต้องระวังผลข้างเคียงของยาต่อตับ

Pheochromocytoma

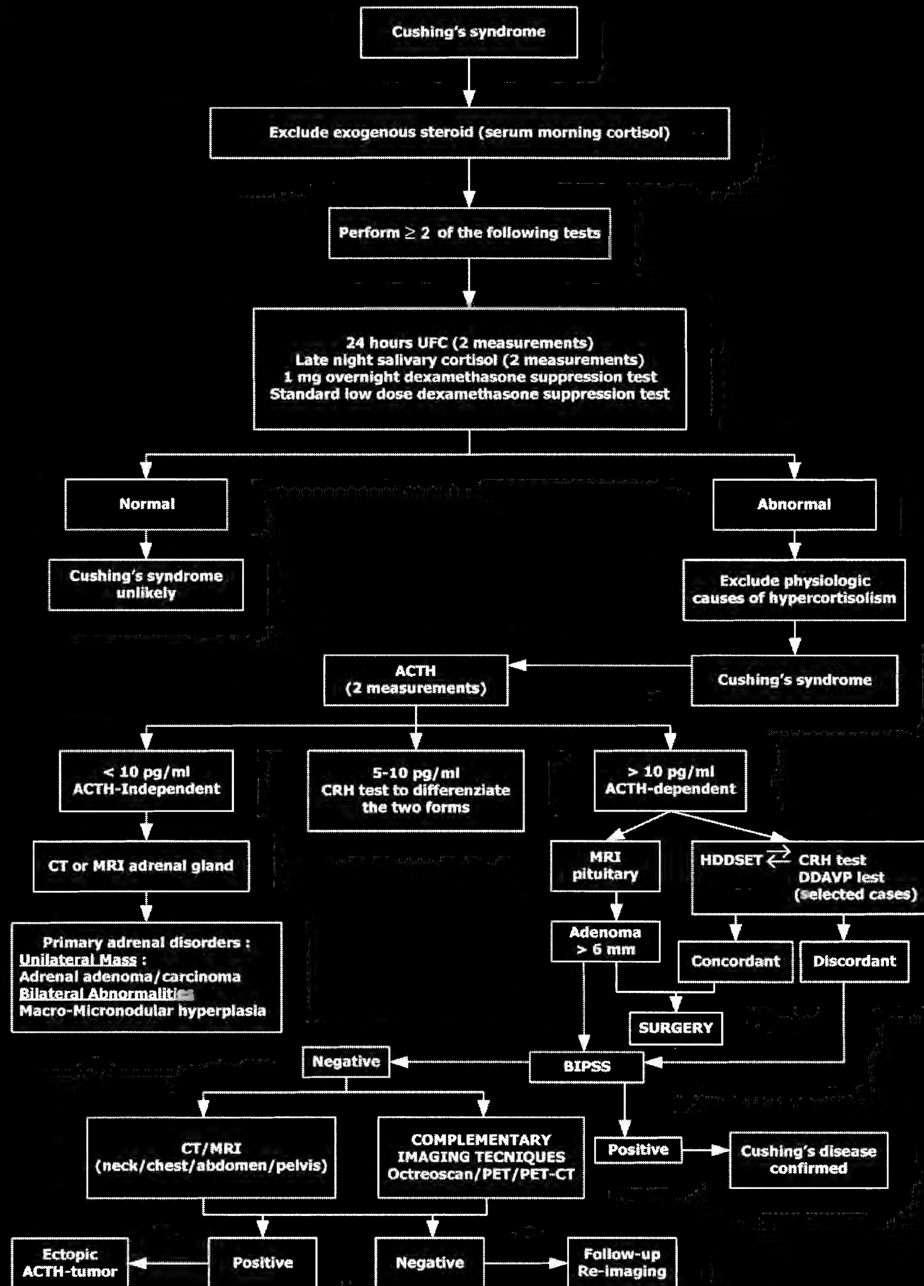
พบได้ไม่บ่อย เป็นเนื้องอกที่เกิดจาก chromaffin cell

ตารางที่ 67.2 วิธีการทดสอบ และการแปลผลเพื่อวินิจฉัยโรค Cushing syndrome

การทดสอบ	วิธีการทดสอบ	สงสัย **Cushing syndrome**
1 mg ODST	• รับประทาน dexamethasone 1 มก. ช่วง 23.00-24.00 น. • วัด serum cortisol เช้าวันรุ่งขึ้น เวลา 8.00-9.00 น.	Morning cortisol > 1.8 มคก./ดล.
24 hours UFC	• เก็บปัสสาวะ 24 ชม. เพื่อหาค่า UFC	UFC > ค่าปกติ (ส่วนใหญ่มักสูง > 3-4 เท่า)
Late night salivary cortisol	• เก็บน้ำลายตรวจค่า cortisol ช่วง 23.00-24.00 น.	Cortisol > 2 นก./ดล. (5.5 นาโนโมล/ลิตร)
Late night serum cortisol	• ตรวจค่า serum cortisol ช่วง 23.00-24.00 น.	Cortisol > 7.5 มคก./ดล.
LDDST	• รับประทาน dexamethasone 0.5 มก. ทุก 6 ชม. เป็นเวลา 48 ชม. รวมทั้งสิ้น 2 มก. แนะนำให้เริ่มกินยาครั้งแรกช่วง 8.00-9.00 น. • ตรวจค่า serum cortisol ช่วงเช้าเวลา 8.00-9.00 น. การเจาะเลือดต้องห่างจากการกินยาเม็ดสุดท้ายอย่างน้อย 4-6 ชม.	Morning cortisol > 1.8 มคก./ดล.

ตารางที่ 67.3 วิธีการทดสอบ และการแปลผลเพื่อหาสาเหตุของโรค Cushing syndrome

การทดสอบ	วิธีการทดสอบ	สงสัย **Cushing disease**
8 mg ODST	• ตรวจ serum cortisol ช่วงเช้าเวลา 8.00-9.00 น. • รับประทาน dexamethasone 8 มก. ช่วง 23.00-24.00 น. ในวันที่ตรวจ serum cortisol • ตรวจ serum cortisol เช้าวันรุ่งขึ้น เวลา 8.00-9.00 น.	Morning cortisol ลดลง > ร้อยละ 50 เทียบกับก่อนรับประทานยา
HDDST	• ตรวจ serum cortisol ช่วงเช้าเวลา 8.00-9.00 น. • รับประทาน dexamethasone 2 มก. ทุก 6 ชม. เป็นเวลา 48 ชม. รวมทั้งสิ้น 8 มก. แนะนำให้เริ่มกินยาครั้งแรกช่วง 8.00-9.00 น. • ตรวจค่า serum cortisol ช่วงเช้าเวลา 8.00-9.00 น. การเจาะเลือดต้องห่างจากการกินยาเม็ดสุดท้ายอย่างน้อย 4-6 ชม.	Morning cortisol ลดลง > ร้อยละ 50 เทียบกับก่อนรับประทานยา



ภาพที่ 67.2 แนวทางการวินิจฉัยและการรักษา Cushing syndrome

ในชั้น adrenal medulla แนะนำให้ตรวจคัดกรองผู้ป่วยในกรณีต่อไปนี้

1. ความดันโลหิตสูงรุนแรง (malignant hypertension)

2. ความดันโลหิตสูงที่ตรวจพบในผู้ป่วยอายุน้อย (< 20 ปี)

3. ความดันโลหิตสูงที่ไม่ตอบสนองหรือควบคุมความดันโลหิตไม่ได้ด้วยยา

4. ความดันโลหิตสูงที่มีลักษณะความดันโลหิตเปลี่ยนแปลงง่ายทั้งสูง และ/หรือ ต่ำ หรือยากต่อการควบคุม โดยเฉพาะในกรณีที่ได้ยา beta-blocker

5. ความดันโลหิตต่ำอย่างรุนแรงเมื่อให้การรักษาภาวะความดันโลหิตสูงด้วยยา alpha-blocker

6. ความดันโลหิตสูงที่เกิดขึ้นในบางภาวะ เช่น ช่วงดมยานำสลบ ระหว่างผ่าตัด และช่วงระหว่างคลอดบุตร

7. ความดันโลหิตสูงรายใหม่ที่ตรวจพบ severe retinopathy ร่วมด้วย

8. ความดันโลหิตสูงที่เกิดขึ้นใหม่ในช่วงที่ได้รับยา tricyclic antidepressant เช่น mipramine และ desipramine เป็นต้น

9. ความดันโลหิตสูงที่ตรวจพบพร้อมกับโรคเบาหวาน หรือคุมระดับน้ำตาลในเลือดยากในรายที่เป็นโรคเบาหวานอยู่เดิม

10. ความดันโลหิตสูงชนิดทุติยภูมิหรือชนิดที่มีสาเหตุบางอย่าง เช่น renal artery stenosis เป็นต้น

11. ผู้ที่มีอาการปวดศีรษะ ใจสั่น ร่วมกับเหงื่อออกง่ายแบบบางครั้งบางคราว ทั้งในรายที่ความดันโลหิตปกติ และในรายที่ตรวจพบความดันโลหิตสูงร่วมด้วย

12. ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัย idiopathic dilated cardiomyopathy

13. ผู้ที่มีประวัติเนื้องอก gastrointestinal stromal tumor หรือ pulmonary chondromas (Carney triad)

14. ผู้ที่มีอาการบางอย่างคล้ายคลึงกับโรคไทรอยด์เป็นพิษ panic disorder และอาการน้ำตาลในเลือดต่ำ แต่ผลการตรวจเพิ่มเติมไม่เข้ากับภาวะดังกล่าว

15. ผู้ที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรค pheochromocytoma

16. ผู้ที่มีอาการและอาการแสดงเข้าได้กับโรคทางพันธุกรรมที่ตรวจพบโรค pheochromocytoma ร่วมด้วย เช่น MEN 2, neurofibromatosis type 1 และ von Hipple Lindau (VHL) เป็นต้น

17. ผู้ที่ตรวจพบ adrenal incidentaloma หรือก้อนในช่องท้องโดยบังเอิญ

การวินิจฉัย (ภาพที่ 67.3)

แบ่งเป็น 2 ขั้นตอนคือ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจหาตำแหน่งของก้อนเนื้องอก

1. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการตรวจพบปริมาณ catecholamine หรือเมตาบอไลต์เพิ่มสูงขึ้นในเลือดหรือปัสสาวะ การตรวจดังกล่าวมีข้อจำกัดค่อนข้างมาก เนื่องจากในคนปกติอาจพบค่าสูงขึ้นได้ และในทางตรงข้ามผู้ป่วยที่เป็นโรคอาจตรวจพบค่าปกติได้ถ้าตรวจในช่วงเวลาที่ไม่เหมาะสม นอกจากนี้การตรวจบางอย่างอาจถูกรบกวนให้เกิดผลบวกลวงได้ ทำให้การทดสอบต่างๆ ให้ความไวและความจำเพาะที่ไม่เท่ากันทั้งในผู้ป่วย sporadic และ hereditary pheochromocytoma (ตารางที่ 67.4) ดังนั้นในการวินิจฉัย pheochromocytoma ระดับสาร catecholamine หรือเมตาบอไลต์ในเลือดหรือปัสสาวะควรสูงมากกว่าค่าปกติอย่างน้อย 2-3 เท่าขึ้นไป

2. การตรวจหาตำแหน่งของก้อนเนื้องอก โดยทำ CT หรือ MRI การทำ CT สามารถตรวจพบก้อนที่มีขนาดตั้งแต่ 0.5 ซม. ขึ้นไป มีความไวต่อ adrenal pheochromocytoma ร้อยละ 85-94 และ extra-adrenal ร้อยละ 90 และราคาถูกกว่า MRI แต่ MRI มีความไวต่อ adrenal pheochromocytoma มากกว่า คือ ร้อยละ 93-100 และ extra-adrenal, metastatic หรือ recurrent ร้อยละ 90 อย่างไรก็ตามทั้ง CT และ MRI ให้ความจำเพาะที่ไม่สูงมาก ดังนั้นถึงแม้ตรวจพบก้อนก็มีความจำเป็นต้องตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์เพื่อยืนยันว่าก้อนนั้นมีการสร้าง catecholamine มากเกินปกติโดยการตรวจ ^{123}I-MIBG (metaiodobenzylguanidine) scintigraphy วิธีนี้มีความไวร้อยละ 77-90 แต่ให้ความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 95-100 และมีข้อดีคือ สามารถวินิจฉัย extra-adrenal หรือ metastatic pheochromocytoma ได้เนื่องจากเป็นการตรวจทั่วร่างกาย

ตารางที่ 67.4 ความไวและความจำเพาะของการตรวจสารต่างๆ เพื่อช่วยในการวินิจฉัย sporadic หรือ familial pheochromocytoma

สารที่ตรวจวัด	ความไว (ร้อยละ)		ความจำเพาะ (ร้อยละ)	
	Hereditary	Sporadic	Hereditary	Sporadic
การวัดในเลือด				
Free metanephrine	97	99	96	82
Catecholamine	69	92	89	72
การวัดในปัสสาวะ				
Fractionated metanephrine	96	97	82	45
Catecholamine	79	91	96	75
Total metanephrine	60	88	97	89
Vanillylmandelic acid (VMA)	46	77	99	86

การรักษา

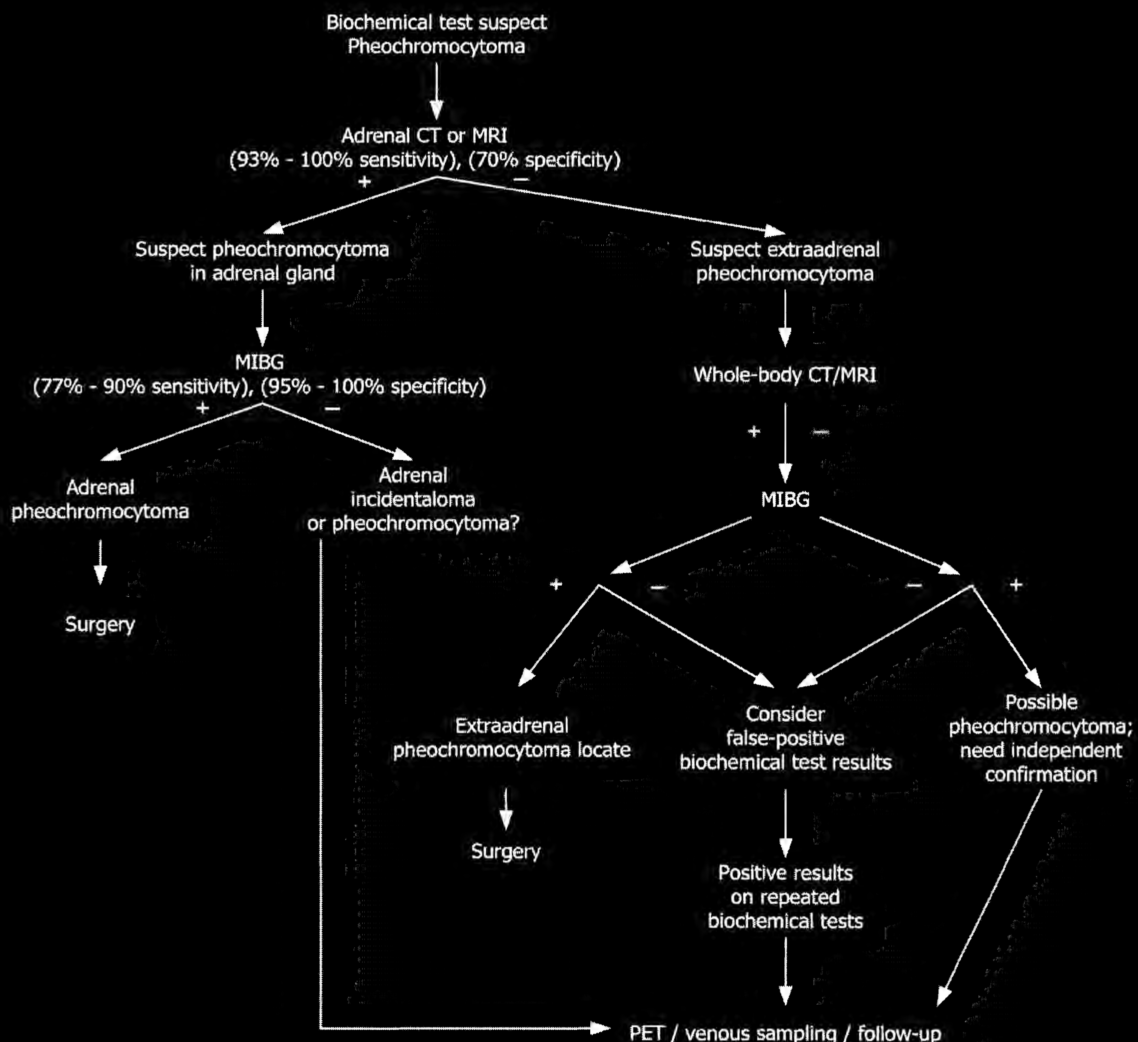
การรักษาหลัก คือ การผ่าตัดก้อนเนื้องอกออก แต่ก่อนผ่าตัด ผู้ป่วยควรได้รับการเตรียมตัวทั้งก่อน ระหว่าง และหลังผ่าตัดอย่างเหมาะสม

1. การเตรียมตัวก่อนผ่าตัด

1.1 ควบคุมระดับความดันโลหิตก่อนการผ่าตัด พิจารณาใช้ยา alpha blocker เช่น prazosin, doxazosin, terazosin เป็นยาหลัก จะช่วยลดการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงอย่างรุนแรงช่วงผ่าตัด (intraoperative hypertensive crisis) โดยมีเป้าหมายให้ความดันโลหิต < 120/80 มม.ปรอทในท่านั่งและความดันซีสโตลิก > 90 มม.ปรอทในท่ายืนทั้งนี้ขึ้นกับสภาวะและโรคร่วมของผู้ป่วยแต่ละรายด้วย ควรควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมายอย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนผ่าตัด

ข้อควรระวัง คือ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีหัวใจเต้นเร็วได้บ่อยซึ่งอาจทำให้มีการเลือกใช้ยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม beta blocker เป็นยาตัวแรกซึ่งอาจกระตุ้นให้เกิดความดันโลหิตสูงอย่างรุนแรงได้จากการที่ไปยับยั้งการออกฤทธิ์ที่ beta-2 receptor ซึ่งช่วยให้หลอดเลือดขยายตัว ดังนั้นในผู้ป่วย pheochromocytoma ที่มีหัวใจเต้นเร็วควรให้ beta blocker หลังจากได้รับ alpha blocker อย่างเพียงพอแล้ว

1.2 ให้สารน้ำทดแทน ปกติผู้ป่วย pheochromocytoma จะมี vasoconstriction จากผลของ catecholamine หลังจากเริ่ม alpha blocker ได้ 2-3 วัน จะเริ่มมีการขยายตัวของหลอดเลือดซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะ orthostatic hypotension ควรแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารที่มีโซเดียมมากกว่า 5 กรัมต่อวันและดื่มน้ำให้เพียงพอ ส่วนใหญ่หลังการรักษาผู้ป่วยจะมีน้ำหนักขึ้นกว่าเดิมและภาวะ hemoconcentration ลดลง



ภาพที่ 67.3 แนวทางการวินิจฉัย และการรักษา pheochromocytoma

2. การเตรียมตัวระหว่างผ่าตัด

2.1 ควรหลีกเลี่ยงยา ketamine, morphine เนื่องจากอาจมีการกระตุ้นสาร catecholamine ให้หลั่งออกมาเพิ่มขึ้น

2.2 ควรเฝ้าระวังและติดตามสัญญาณชีพช่วงขณะผ่าตัดตลอดเวลาเนื่องจากอาจเกิดความดันโลหิตสูงอย่างรุนแรงขณะผ่าตัดหรือมีความดันโลหิตต่ำลงเมื่อเอาเนื้องอกออกไป ซึ่งต้องมีการเตรียมยาลดความดันโลหิตทางน้ำเกลือ เช่น nitroprusside, nicardipine เพื่อรักษาในกรณีของความดันโลหิตสูงอย่างรุนแรง และสารน้ำรวมถึงยากระตุ้นความดันโลหิตไว้รักษาในกรณีเกิดความดันโลหิตต่ำลง

2.3 ควรมีการติดตามระดับน้ำตาลในเลือดหลังเอาเนื้องอกออก เพราะอาจมีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำได้

3. การปฏิบัติตัวหลังผ่าตัด

3.1 ควรตรวจระดับ catecholamine หรือเมตาบอไลต์ในเลือดหรือปัสสาวะภายใน 1-2 สัปดาห์หลังผ่าตัดเพื่อประเมินว่าการผ่าตัดตัดก้อนได้หมดหรือไม่ ถ้าระดับ catecholamine หรือเมตาบอไลต์ยังสูงต้องสืบค้นว่ายังมีก้อนหลงเหลือหรือกระจายไปยังบริเวณอื่น

3.2 ผู้ป่วยบางรายควรได้รับการตรวจทางพันธุกรรมเพื่อหาโรคพันธุกรรมที่พบ pheochromocytoma ร่วมด้วย ซึ่งได้แก่

- ผู้ป่วย paraganglioma
- ผู้ป่วย pheochromocytoma ที่ต่อมหมวกไตทั้ง 2 ข้าง
- ผู้ป่วย pheochromocytoma ข้างเดียว ร่วมกับมีประวัติบุคคลในครอบครัวเป็น pheochromocytoma หรือ paraganglioma
- ผู้ป่วย pheochromocytoma ข้างเดียวแต่พบขณะอายุน้อยกว่า 45 ปี
- ผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกบ่งชี้ถึงกลุ่มโรคต่าง ๆ เช่น vHL, MEN 2, และ NF1

แนวทางการวินิจฉัยและการรักษา pheochromocytoma สรุปใน **ภาพที่ 67.3**

เอกสารอ้างอิง

1. William textbook of endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011:1552-73.
2. Ross GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. J Hypertens 2008;26:613-21.
3. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline: Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3266-81.
4. Stowasser M. Update in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:3623-30.
5. Mulatero P, Monticone S, Bertello C, et al. Confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism. Horm Metab Res 2010; 42:406-410.
6. Nieman L, Ilias I. Evaluation and treatment of Cushing syndrome. Am J Med 2005;118:1340-6.
7. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline: the diagnosis of Cushing syndrome: J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1526-40.
8. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. A consensus statement: treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2454-62.
9. Boscaro M, Amaldi G. Approach to the patient with possible Cushing syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:3121-31.
10. Guignat L, Bertherat J. The diagnosis of Cushing syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline: commentary from a European perspective. Eur J Endocrinol 2010;163:9-13.
11. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. J Hypertens 2006;24:2331-9.
12. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. Endocrine-Related Cancer 2007;14:935-56.
13. Waguespack SG, Rich T, Grubbs E, et al. A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2023-37.

68 Sexual and Reproductive Disorder

ทวีศักดิ์ วรรณชาลี

Gynecomastia

คือ ภาวะที่คลำพบ breast tissue ในผู้ชายจากการเพิ่มของ breast glandular component เกิดจากความไม่สมดุลย์ระหว่าง free androgen และ free estrogen ในร่างกาย คือ free estrogen สูงขึ้น free androgen ลดลงหรือออกฤทธิ์น้อยกว่าปกติ

ขั้นตอนการดูแลผู้ป่วย Gynecomastia

ประกอบด้วย 3 ขั้นตอน คือ พิสูจน์ว่าเป็น true gynecomastia, หาสาเหตุ และรักษา

การพิสูจน์ว่าเป็น True Gynecomastia

คือ การแยกภาวะ pseudogynecomastia (lipomastia) และมะเร็งเต้านมออกจาก true gynecomastia เสียก่อน

Pseudogynecomastia เป็นการเพิ่มของ subareolar fat โดย breast glandular component ไม่โตขึ้น การแยกภาวะ true- และ pseudogynecomastia อาศัยการตรวจร่างกายโดยโดยให้ผู้ป่วยนอนหงายประสานมือไว้หลังศีรษะ ผู้ตรวจบีบนิ้วโป้งและนิ้วชี้เข้าหากันที่บริเวณ areola ถ้าเป็น true gynecomastia จะคลำได้ breast tissue ที่มีลักษณะ firm หรือ rubbery อยู่ใต้ต่อ areola แต่ถ้าเป็น pseudogynecomastia จะคลำไม่ได้ breast tissue

มะเร็งเต้านม มักมีก้อนข้างเดียวและอยู่ด้านใดด้านหนึ่งของหัวนม ก้อนมีลักษณะแข็ง อาจพบ skin dimpling และ nipple retraction สามารถยืนยันได้โดยตรวจ mammography

การหาสาเหตุ

ขั้นตอนแรก ต้องแยกว่าเป็นภาวะ physiologic gynecomastia หรือไม่ โดยพบช่วงทารกแรกเกิด ในช่วงอายุ 13-14 ปี (มักเป็น < 6 เดือนจากนั้นจะหายไปเอง) และช่วงสูงอายุประมาณ 60-80 ปี

หลังจากแยก physiologic gynecomastia ออกไปแล้ว สาเหตุของ pathologic gynecomastia แสดงใน **ตารางที่ 68.1** โดยเบื้องต้นต้องซักประวัติและตรวจร่างกายโรคและภาวะที่ทำให้เกิด gynecomastia ที่พบบ่อยออกไปก่อน เช่น cirrhosis, renal failure, hyperthyroidism, hypogonadism

ตารางที่ 68.1 สาเหตุของ gynecomastia

I. Estrogen excess
Exogenous estrogen
Endogenous estrogen
Increased secretion from testis (Leydig cell or Sertoli cell tumor)
Increased secretion from adrenals (feminizing adrenocortical tumor)
Increased aromatization of androgens to estrogens (aging, obesity, alcoholic cirrhosis, hyperthyroidism, drugs, hCG-secreting tumors, aromatase excess syndrome
II. Androgen deficiency
Primary or secondary hypogonadism due to disease, trauma, radiation, or drugs
III. Altered serum androgen/estrogen ratio
Puberty, aging, refeeding gynecomastia, cirrhosis, renal failure and dialysis, hyperthyroidism, drugs
IV. Decreased androgen action
Androgen receptor antagonists (spironolactone, cimetidine, bicalutamide, flutamide)
Absent or defective androgen receptors
Expansion of CAG repeats in the androgen receptor gene (Kennedy disease)

หรือการได้รับยาบางชนิด (**ตารางที่ 68.2**) ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมตามโรคที่สงสัยจากการซักประวัติและตรวจร่างกาย แต่ถ้ายังไม่พบสาเหตุ ให้พิจารณาส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น เช่น β-HCG, estradiol, LH, testosterone เป็นต้น เพิ่มเติมต่อไป (**ภาพที่ 68.1**)

ตารางที่ 68.2 ยาที่เป็นสาเหตุของ gynecomastia

Drugs that increase serum estrogen: estrogens, hCG
Drugs with estrogen-like activity: digitoxin
Drugs that decrease serum testosterone or DHT: GnRH agonists, ketoconazole, finasteride
Androgen receptor blocker: flutamide, spironolactone, cimetidine
Increased serum prolactin: antipsychotic agents, metoclopramide, verapamil
Others: amiodarone, HAART, proton pump inhibitor

การรักษา

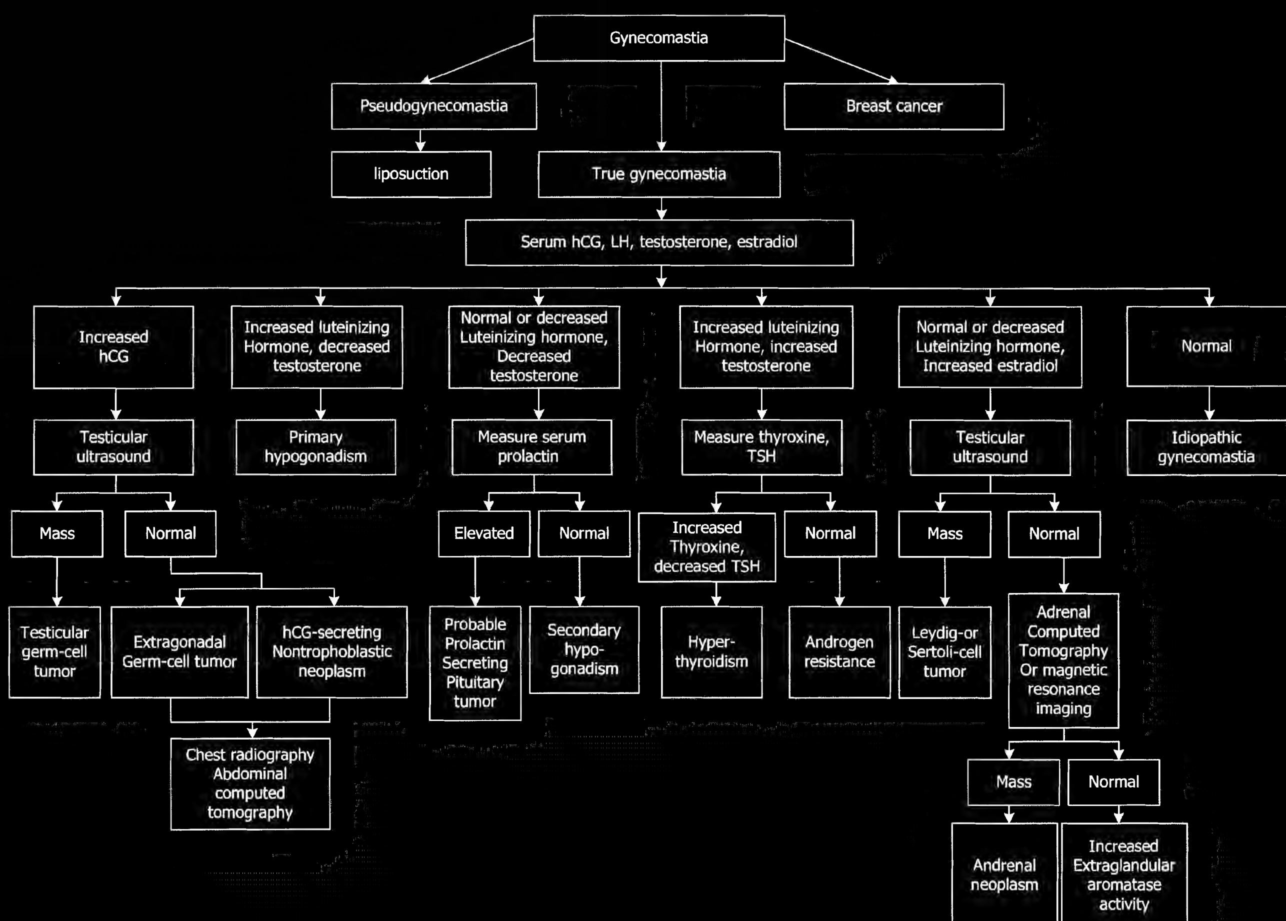
ได้แก่ การรักษาที่สาเหตุ ถ้า gynecomastia เป็นไม่นาน คือยังอยู่ใน painful proliferative phase หากกำจัดสาเหตุได้เต้านมจะเล็กลง แต่ถ้าเป็นมานาน > 1 ปี เต้านมมักไม่เล็กลงเพราะเกิดพังผืดไปแล้ว ในกรณีนี้ต้องรักษาด้วยการผ่าตัด การใช้ยาอาจใช้ในกรณีที่ยังอยู่ในproliferative phase (มีอาการเจ็บเต้านม) ได้แก่ danazol, tamoxifen, และ clomiphene citrate เป็นต้น

Galactorrhea

หมายถึง ภาวะน้ำนมไหลในหญิงที่ไม่ได้ให้นมบุตร หรือหลังคลอดบุตร > 6 เดือน แต่สามารถพบในผู้ชายได้ด้วย

ขั้นตอนการดูแลผู้ป่วยที่มาด้วย Galactorrhea

1. พิสูจน์ว่าเป็น galactorrhea จริง ไม่ใช่ nipple discharge ส่วนมาก galactorrhea จะมีลักษณะสีขาวขุ่น



ภาพที่ 68.1 แนวทางการวินิจฉัยสาเหตุของ gynecomastia

เหมือนน้ำนมและออกจากเต้านมทั้งสองข้าง พิสูจน์ได้ด้วยการส่องกล้องจุลทรรศน์พบ fat globules แต่ถ้ามีเลือดปน ออกจากเต้านมเพียงข้างเดียว คลำพบก้อนหรือแผลผิดปกติ และส่องไม่พบ fat globule มักเป็น nipple discharge ซึ่งต้องหาสาเหตุต่อไป

2. หาสาเหตุของ pathologic galactorrhea และรักษา

สาเหตุ

ส่วนใหญ่เกิดจาก hyperprolactinemia โดยการวัดค่า prolactin ควรตรวจอย่างน้อย 2 ครั้ง และควรทำในช่วงอดอาหาร และไม่มีการกระตุ้นเต้านม ในกรณีที่ prolactin จริงสูงมากแต่กลับวัดได้ไม่สูงมากอยู่ในช่วง 30-200 นก./มล. เรียกว่า hook effect จะพบในการตรวจ prolactin ด้วยวิธี two-site immunoradiometric assay หรือ chemiluminometric assay ซึ่งแก้ไขได้โดยการ dilute 1:100 จะพบว่าระดับ prolactin สูง สาเหตุของ hyperprolactinemia ที่พบบ่อย ได้แก่

1. ยา (ตารางที่ 68.3) โดยส่วนใหญ่ทำให้มีการสร้างหรือการหลั่งของ dopamine ที่ลดลง ซึ่งเป็นสารที่ทำหน้าที่ยับยั้ง prolactin จึงมีการสร้าง prolactin เพิ่มขึ้น โดยระดับ prolactin จะอยู่ในระดับ 25-200 มคก./ลิตร เว้นยาบางชนิดเช่น risperidone ระดับ prolactin อาจสูงขึ้นในระดับ 200-500 มคก./ลิตร ได้ในกรณีที่สงสัยว่าเกิดจากยาอาจพิสูจน์โดยหยุดยา 1 สัปดาห์ แล้วตรวจระดับ prolactin ใหม่ โดยส่วนมากถ้าเกิดจากยาระดับ prolactin จะลดลงเป็นปกติหลังหยุดยาประมาณ 3-4 วัน

ตารางที่ 68.3 ยาที่ทำให้เกิด hyperprolactinemia

กลุ่มยา	ชื่อยา
Antipsychotic (neuroleptic)	Phenothiazines Thioxanthenes Butyrophenones Atypical antipsychotic
Antidepressant	Tricyclic antidepressant Monoamine oxidase (MAO) inhibitor Selective serotonin reuptake inhibitor
ยาลดความดันโลหิต	Verapamil Methyldopa Reserpine
ยาทางเดินอาหาร	Metoclopramide Domperidone H_2 receptor antagonist
Opiate และโคเคน	
เอสโตรเจน (ยังไม่แน่นอน)	

2. เนื้องอกต่อมใต้สมอง ได้แก่ prolactinoma ซึ่งขนาดก้อนกับปริมาณ prolactin มักไปด้วยกัน เช่น prolactinoma ที่มีขนาด > 1 ซม. (macroprolactinoma) มักมีระดับ prolactin มากกว่า 250 นก./มล. บางครั้งเนื้องอกต่อมใต้สมองอาจหลั่งฮอร์โมนมากกว่าหนึ่งชนิด เช่น growth hormone ร่วมกับ prolactin

3. Hypothalamic และ pituitary stalk lesion เกิดจากมีการทำลายเซลล์ประสาทที่สร้าง dopamine หรือมีการขัดขวาง dopamine ลงมาที่ pituitary เช่นในโรค craniopharyngioma, hypothalamic tumors, histiocytosis X เป็นต้น

4. Primary hypothyroidism มี hyperprolactinemia เนื่องจากมีระดับ thyrotropin releasing hormone (TRH) ที่สูงทำให้กระตุ้นการหลั่ง prolactin

5. Chronic kidney disease มี hyperprolactinemia ได้จากการขับ prolactin ออกทางไตได้น้อยลง แต่ทำให้เกิด galactorrhea น้อย หรืออาจเกิดจากการได้รับยาลดความดันเลือดในกลุ่ม methyldopa

6. Neurogenic cause เช่น แผลไฟไหม้น้ำร้อนลวก หรืองูสวัดบริเวณหน้าอก และการถูกดูดเต้านม

7. Idiopathic galactorrhea จะวินิจฉัยภาวะนี้เมื่อไม่สามารถหาสาเหตุของ galactorrhea ได้จากประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ สาเหตุเชื่อว่าเกิดจาก breast tissue ของผู้ป่วยอาจตอบสนองต่อ prolactin มากกว่าปกติ

การรักษา

เป้าหมายของการรักษา คือ ลดอาการจากภาวะน้ำนมไหลที่รบกวนผู้ป่วยมาก ช่วยในภาวะมีบุตรยากหรือประจำเดือนผิดปกติ ป้องกันการเกิดโรคกระดูกพรุน และลดความกังวล

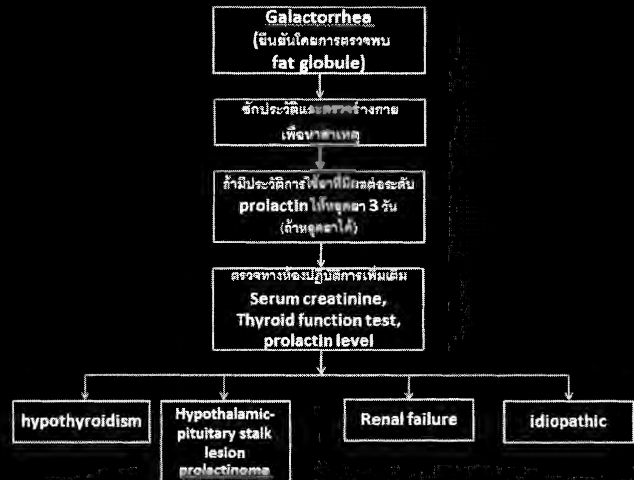
- ถ้าเป็นจากยา ควรหยุดยาเดิมและเลือกยาใหม่ที่มีโอกาสเกิด galactorrhea น้อย แต่ถ้าหยุดยาไม่ได้ เช่น ยาจิตเวชอาจให้การรักษาด้วย dopamine agonist ในรายที่ไม่มีรอบเดือนหรือมีน้ำนมไหลมาก แต่การให้ยาดังกล่าวภาวะทางจิตเวชอาจแย่ลงได้

● ถ้าสาเหตุเกิดจาก prolactinoma การรักษาที่ดีที่สุด คือ การให้ ยากลุ่ม dopamine agonist เช่น bromocriptine เพราะสามารถทำให้เนื้องอกมีขนาดเล็กลงและทำให้ระดับ prolactin กลับมาปกติได้ อย่างไรก็ตามยาชนิดนี้มีค่าครึ่งชีวิตสั้นต้องให้ยาวันละหลายครั้งนอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียง ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ และคัดจมูก จึงควรเริ่มให้ในขนาดต่ำ (1.25 มก./วัน) ช่วงก่อนนอนร่วมกับอาหารว่าง แล้วค่อยๆ เพิ่มปริมาณขึ้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักใช้ยาไม่เกิน 7.5 มก./วัน

● ถ้าสาเหตุเกิดจากภาวะไทรอยด์ต่ำ การรักษาด้วยไทรอยด์ฮอร์โมนจะช่วยให้ galactorrhea กลับมาเป็นปกติได้

● ถ้าเป็น galactorrhea ที่มีระดับ prolactin ปกติ จะรักษาเมื่อ galactorrhea รบกวนชีวิตประจำวัน หรือมีภาวะมีบุตรยากหรือกระดูกพรุน และควรติดตามระดับ prolactin เป็นระยะ

สรุปแนวทางการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มาด้วย galactorrhea ตาม**ภาพที่ 68.2**



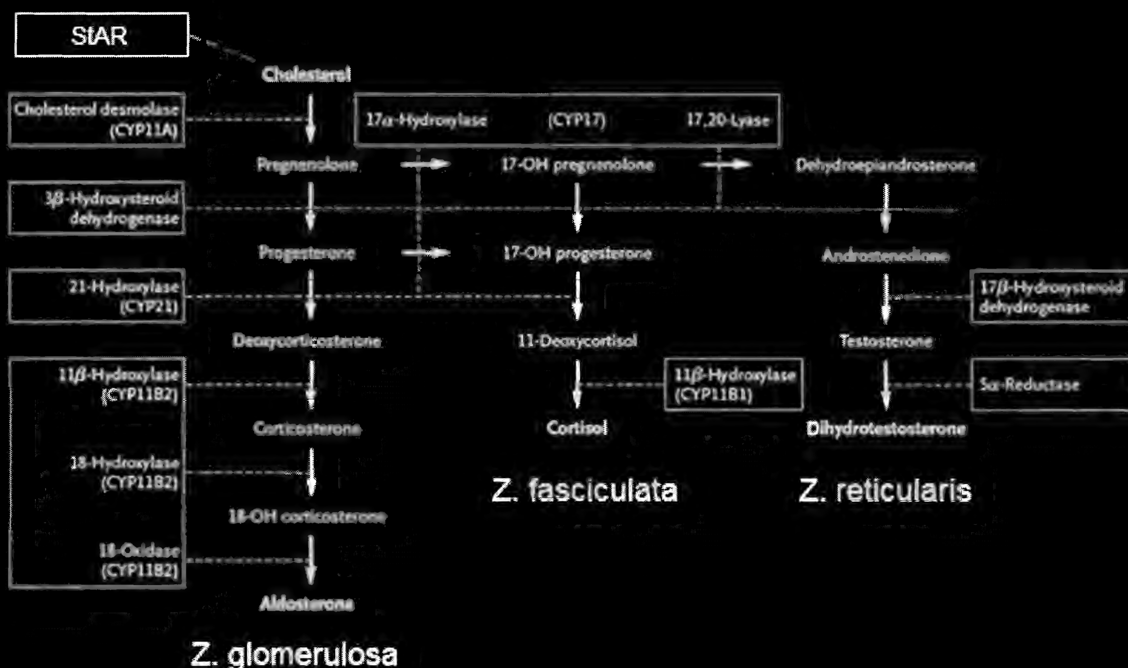
ภาพที่ 68.2 แนวทางการวินิจฉัยสาเหตุของ galactorrhea

Congenital Adrenal Hyperplasia

เกิดจากการขาดเอนไซม์ที่ใช้สร้างคอร์ติโคสเตียรอยด์ (**ภาพที่ 68.3**) ส่งผลให้ร่างกายมีกลไกย้อนกลับกระตุ้นให้ไฮโปทาลามัสและต่อมใต้สมองสร้างฮอร์โมน CRH และ ACTH มากระตุ้นต่อมหมวกไต ให้ผลิต cortisol มากขึ้น จึงกระตุ้นให้ต่อมหมวกไตมีขนาดใหญ่ขึ้น ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะอาการ อาการแสดง และ ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติของภาวะ 21-hydroxylase deficiency, 11-beta hydroxylase deficiency และ 17-alpha-hydroxylase deficiency ซึ่งพบได้บ่อย

21-Hydroxylase Deficiency

เกิดจากการขาดเอนไซม์ 21-hydroxylase จะมีการสร้าง cortisol และ aldosterone ได้น้อยมากทำให้เกิดการ



ภาพที่ 68.3 การสร้างคอร์ติโคสเตียรอยด์ของต่อมหมวกไต

กระตุ้น ACTH เกิดการสะสมของ steroid precursor (17-OHP=17 hydroxy progesterone) และทำให้เกิดการสร้าง adrenal androgen มากขึ้น เป็น CAH ที่พบได้บ่อยที่สุด

อาการและอาการแสดง พบได้ในทั้ง 2 เพศ โรคนี้มีความหลากหลายในอาการและอาการแสดงขึ้นกับระดับของการขาดเอนไซม์ โดยแบ่งได้ 2 แบบ คือ

1. **Classic CAH** เกิดจากการขาดเอนไซม์ 21-hydroxylase ปริมาณมากทำให้ต่อมหมวกไตไม่สามารถสร้าง cortisol หรือ aldosterone ได้หรือสร้างได้น้อยมาก แบ่งได้เป็น 2 ชนิด

1.1 Salt wasting type พบได้ร้อยละ 75 ของ classic CAH จะมีการขาดทั้ง cortisol และ aldosterone ผู้ป่วยมักมีภาวะ hypovolemia, hyperkalemia, acidosis ตั้งแต่หลังคลอดสัปดาห์แรกจนถึงภาวะช็อกได้ ในทารกเพศหญิงมักมี ambiguous genitalia ส่วนเพศชายจะมีอวัยวะเพศปกติ

1.2 Simple virilizing type พบได้ร้อยละ 25 ของ classic CAH จะมีการสร้าง aldosterone ปกติแต่ขาด cortisol กลุ่มนี้มักไม่มีเกลือแร่ผิดปกติเมื่อแรกเกิด เพศหญิงจะเริ่มมีอวัยวะเพศคล้ายชายจากการมี androgen เกินตั้งแต่หลังคลอด 6 เดือนรวมทั้งจะพบ precocious puberty ได้

2. **Non-classic form** จะมีการสร้าง cortisol และ aldosterone อยู่ในระดับปกติ เนื่องจากเหลือการทำงานของเอนไซม์ร้อยละ 20-50 แต่มีการ adrenal androgen เกินขณะเป็นเด็กโตหรือผู้ใหญ่ คือ hirsutism, oligomenorrhea, และ acne จะเห็นได้ว่า non-classic form นี้จะมีลักษณะอาการเหมือน polycystic ovarian syndrome

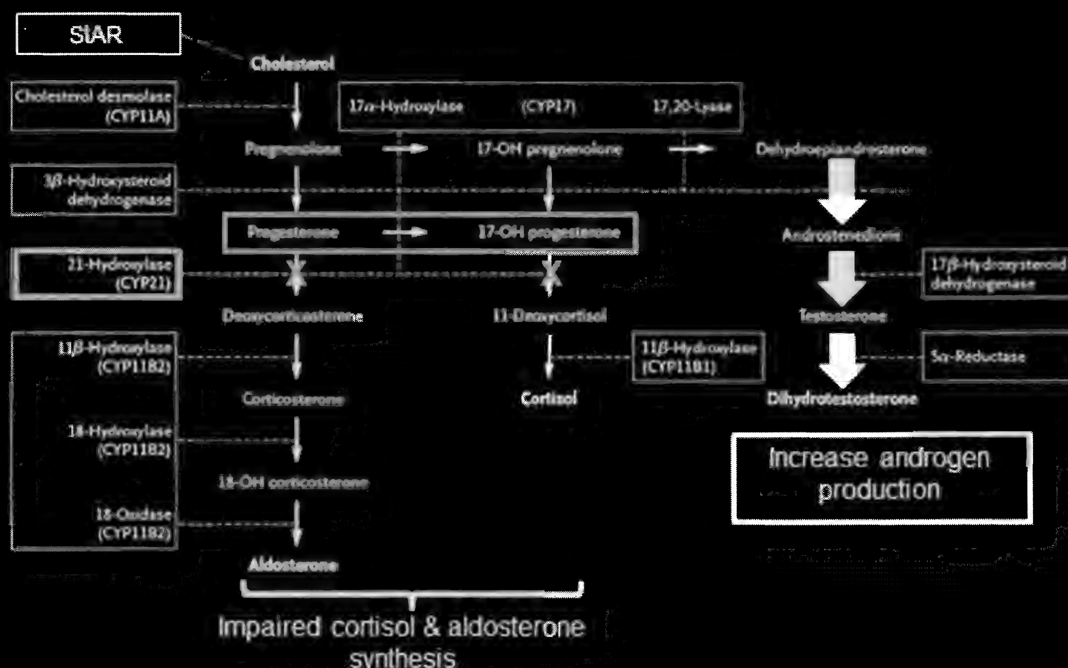
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- ใน salt wasting จะพบ hyponatremia, hyperkalemia, metabolic acidosis รวมทั้ง hypoglycemia ได้
- จะมีการเพิ่มขึ้นของ 17-hydroxy progesterone (17-OHP), dehydroepiandrosterone (DHEA), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), androstenedione, testosterone, 21-deoxycortisol และ progesterone (**ภาพที่ 68.4**)

11-Hydroxylase Deficiency

เป็น CAH ที่พบได้บ่อยรองลงมา พบร้อยละ 5-8 เกิดจากการที่มีความผิดปกติของเอนไซม์ 11-hydroxylase ทำให้การเปลี่ยนจาก 11-deoxycortisol เป็น cortisol และ deoxycorticosterone เป็น corticosterone ลดลง เช่นเดียวกับ 21 hydroxylase deficiency การขาด cortisol จะทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ ACTH และทำให้ระดับของ 11-deoxycortisol, deoxycorticosterone, และ adrenal androgen เพิ่มมากขึ้น

อาการและอาการแสดง การมี adrenal androgen



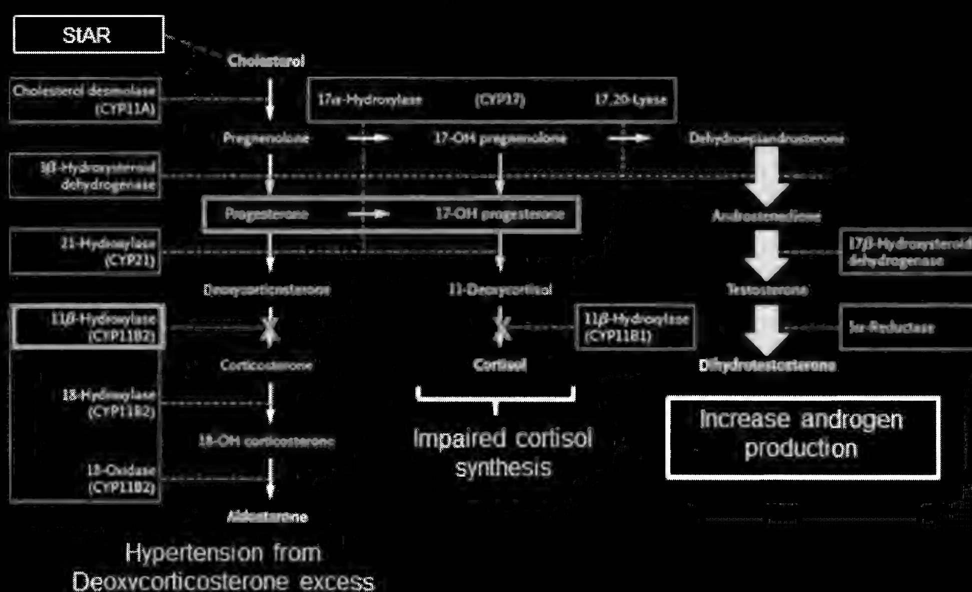
ภาพที่ 68.4 21-hydroxylase deficiency

มากทำให้มีอาการ virilization เหมือนใน 21-hydroxylase deficiency กล่าวคือ ถ้าเป็นเพศหญิงจะมี ambiguous genitalia ได้ แต่ถ้าเป็นเพศชายจะมี penile enlargement นอกจากนี้พบว่า 2 ใน 3 ของผู้ป่วยจะมีภาวะความดันโลหิตสูงที่เกิดจากการที่มี deoxycorticosterone (DOC) มาก ดังนั้นลักษณะที่ใช้แยก 21-hydroxylase deficiency กับ 11-hydroxylase deficiency คือ ถ้าเป็น 11-hydroxylase deficiency จะมีความดันโลหิตสูงและ hypokalemia ร่วมด้วย

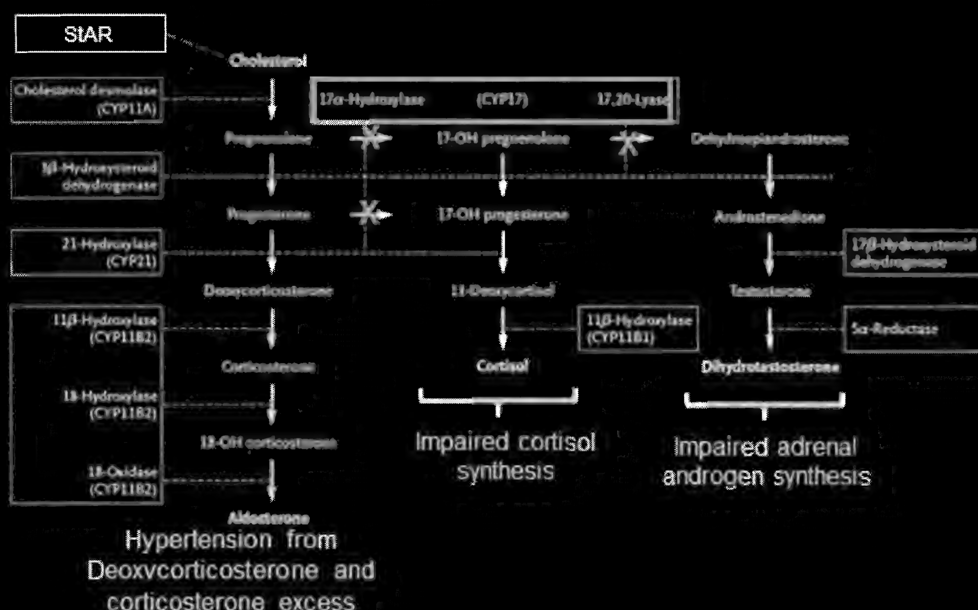
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ จะพบการเพิ่มขึ้นของ 11-deoxycortisol, deoxycorticosterone, DHEA, DHEA sulfate, androstenedione และ testosterone ในเลือด (**ภาพที่ 68.5**)

17 α-Hydroxylase Deficiency

เป็น CAH ที่พบได้ไม่บ่อย เกิดจากความผิดปกติของ *CYP17* gene ซึ่งประกอบด้วยเอนไซม์ 2 ชนิด ได้แก่ 17-hydroxylase และ 17, 20-lyase โดยผู้ป่วยส่วนมากที่มีความผิดปกติของ *CYP17* gene จะมีความผิดปกติของเอนไซม์ทั้ง 2 ชนิด



ภาพที่ 68.5 11-hydroxylase deficiency



ภาพที่ 68.6 17-hydroxylase deficiency

ตารางที่ 68.4 สรุปลักษณะของ CAH แต่ละชนิด

	21-Hydroxylase Deficiency	11-beta Hydroxylase Deficiency	17-alpha Hydroxylase Deficiency
ความชุก	1:10 ถึง 18,000	1:100,000	พบน้อยมาก
ยีนที่เกี่ยวข้อง	*CYP21*	*CYP11B1*	*CYP17*
Ambiguous genitalia	ในเพศหญิง	ในเพศหญิง	ในเพศชาย
Adrenal crisis	พบได้	พบน้อยมาก	ไม่พบ
ระดับ mineralocorticoid และผล	↓ (salt wasting)	↑	↑
Androgen	↑	↑	↓
ความดันโลหิต	↓	↑	↑
เมตาบอไลต์ที่เพิ่ม	17-OHP	DOC, 11-deoxycortisol	DOC, corticosterone

DOC=deoxycorticosterone, 17-OHP =17-hydroxyprogesterone

- *17-hydroxylase defect* จะเพิ่ม ACTH ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ corticosterone และ deoxycorticosterone เพิ่มขึ้นทำให้เกิดภาวะ mineralocorticoid excess
- *17, 20-lyase defect* ทำให้การสร้าง androgen ลดลง ทำให้ขาดทั้ง androgen และ estrogen (เพราะ estrogen เกิดจากการ aromatize ของ androgen) นอกจากนี้ *CYP17* ยังมีอยู่ใน gonad ด้วยดังนั้นผู้ป่วยจากโรคนี้จะมี gonadal steroidgenesis ลดลง

อาการและอาการแสดง ที่พบในทั้ง 2 เพศคือ ความดันโลหิตสูง, hypokalemia, และ hypogonadism ส่วน adrenal insufficiency อาจมีหรือไม่มีก็ได้ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของความบกพร่องในการหลั่ง cortisol

- ในเพศหญิง (46, XX) จะมี primary amenorrhea และไม่มี secondary sex characteristics
- ในเพศชาย (46, XY) จะเป็น complete male pseudohermaphrodite (female external genitalia, blind vagina, intraabdominal testes) โดยที่ไม่มีมดลูกหรือปีกมดลูก (เพราะมีการสร้าง anti-Mullerian hormone) ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักจะถูกเลี้ยงดูเป็นผู้หญิง และจะมาพบแพทย์เพราะว่าไม่เข้าสู่ puberty

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ระดับ progesterone, deoxycorticosterone และ corticosterone เพิ่มขึ้นในขณะที่ cortisol, 11-deoxycortisol, 17-alpha-hydroxyprogesterone, DHEA, DHEA sulfate, androstenedione, testosterone และ estradiol ลดลง การที่มีฮอร์โมนเพศลดลงจึงมี LH และ FSH เพิ่มขึ้น (**ภาพที่ 68.6**)

สรุปลักษณะ CAH ทั้ง 3 ชนิดดัง **ตารางที่ 68.4**

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Braunstein G. Gynecomastia. N Engl J Med 2007; 357:1229-37.
2. Gikas P. Management of gynecomastia: an update. Int J Clin Pract 2007;61:1209-15.
3. Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: Pathophysiology, Evaluation, and Management. Mayo Clin Proc 2009;84:1010-5.
4. Narula H. Gynecomastia. Endocrinol Metab Clin N Am 2007; 36:497-519
5. Carlson EH. Approach to the patient with gynecomastia. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:15-21.
6. Alexander K. Diagnosis and management of galactorrhea. Am Fam Physician 2004;70:543-50.
7. Chahal J. Hyperprolactinemia. Pituitary 2008;11:141-6.
8. Antral Z. Congenital adrenal hyperplasia: diagnosis, evaluation, and management. Pediatr Rev 2009;30:e49-e57.
9. Speiser P. Congenital adrenal hyperplasia N Engl J Med 2003;349:776-88.
10. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 2005;365:2125-36.

69 Nutritional Anemia

เอกพล อัจฉริยะประสิทธิ์
ธีระ ฤชุตระกูล

บทนำ[1]

ภาวะโลหิตจางจากการขาดสารอาหารเป็นปัญหาสำคัญแต่แก้ไขได้ง่ายด้วยการให้สารอาหารทดแทนร่วมกับการรักษาสาเหตุ ภาวะโลหิตจางจากการขาดสารอาหารที่พบบ่อย ได้แก่ การขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia) และการขาดวิตามินบี 12 หรือโฟเลต (megaloblastic anemia) ระยะเวลาในการเกิดโลหิตจางขึ้นอยู่กับปริมาณสารอาหารที่ใช้หรือสูญเสียไปเทียบกับปริมาณสารอาหารที่สะสม[1] **(ตารางที่ 69.1)**

ธาตุเหล็ก

ธาตุเหล็กพบในอาหารจำพวกเนื้อสัตว์ นม ไข่และผัก ร่างกายต้องการวันละ 1 มก. โดยดูดซึมที่ลำไส้เล็กส่วนต้น หลังจากนั้นจะถูกขนส่งโดย transferrin เข้าสู่เซลล์ต่างๆ ผ่านทาง transferrin receptor (TfR) ธาตุเหล็กถูกนำไปใช้เป็นองค์ประกอบของ heme ในกระบวนการสร้างฮีโมโกลบินของเม็ดเลือดแดง และเป็นองค์ประกอบของ myoglobin และเอนไซม์ในปฏิกิริยา oxidation ต่างๆ ธาตุเหล็กในเม็ดเลือดแดงที่ถูกทำลายจะเก็บไว้ในรูปของ ferritin และ hemosiderinใน macrophage ที่อยู่ในตับ ม้าม และไขกระดูก เพื่อนำกลับมาใช้สร้างฮีโมโกลบินต่อไป ในร่างกายมีธาตุเหล็กสะสมมากถึง 2,500 - 3,800 มก. โดยปกติธาตุเหล็กจะสูญเสียไปพร้อมกับเซลล์เยื่อบุที่หลุดลอก 1 มก./วัน และการเสียเลือดประจำเดือนในหญิงวัยเจริญพันธุ์จะเสียธาตุเหล็กประมาณ 80-100 มก./เดือน ดังนั้นผู้ป่วยที่มีการดูดซึมธาตุเหล็กผิดปกติหรือรับประทานไม่เพียงพอจะใช้เวลานานหลายปีกว่าจะเกิดโลหิตจาง แต่ในผู้ป่วยที่มีการสูญเสียธาตุเหล็กจากเลือดออกมักใช้เวลาไม่นานทั้งนี้ขึ้นอยู่กับปริมาณเลือดที่เสียไป

ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก

ลักษณะทางคลินิก

1. ไม่มีอาการหรืออาการแสดง แต่พบจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

2. อาการของโลหิตจาง ได้แก่ อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย ใจสั่น ปวดศีรษะ มีเสียงดังในหู (มักเริ่มมีอาการเมื่อฮีโมโกลบินน้อยกว่า 7 กรัม/ดล.) ถ้าซีดรุนแรงอาจเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวหรือกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้

3. อาการที่สนับสนุนภาวะขาดธาตุเหล็ก ได้แก่ ชอบรับประทานสิ่งแปลกๆ (pica) เช่น ดิน กระดาษ แป้ง หรือน้ำแข็ง ปากอักเสบ (angular stomatitis) ลิ้นเลี่ยน (glossitis) กลืนลำบากเนื่องจากมี esophageal web, atro-

ตารางที่ 69.1 สรีรวิทยาของภาวะโลหิตจางจากการขาดสารอาหาร[1]

	ธาตุเหล็ก	วิตามินบี 12	โฟเลต
แหล่งอาหาร	หลากหลาย	เนื้อสัตว์และผลิตภัณฑ์จากสัตว์เท่านั้น	หลากหลาย
ปริมาณที่สะสม (มก.)	2,500 - 3,800	2 - 3	12 - 28
ปริมาณที่ร่างกายต้องการ (มก./วัน)	1	0.002	0.2
กลไกการขาดสารอาหารที่พบบ่อย	การเสียเลือด	การดูดซึมผิดปกติ	การรับประทานไม่เพียงพอ
ระยะเวลาเกิดโลหิตจาง	กรณีเสียเลือดขึ้นอยู่กับปริมาณเลือดที่เสีย กรณีการดูดซึมผิดปกติหรือการรับประทานไม่เพียงพอใช้เวลาหลายปี	3 -5 ปี	หลายเดือน

phic gastritis เล็บช้อน (koilonychia) ผนังตาขาวบาง (blue sclera) และผมร่วง[2]

4. อาการของโรคที่เป็นสาเหตุ เช่น มะเร็งทางเดินอาหาร อาจปวดท้อง ถ่ายอุจจาระผิดปกติ น้ำหนักลด

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. การตรวจความสมบูรณ์เม็ดเลือด พบเม็ดเลือดแดงขนาดเล็ก มีค่า mean corpuscular volume (MCV) น้อยกว่า 80 fL และมีค่า mean corpuscular hemoglobin (MCH) ลดลง โดยค่า MCV และ MCH ลดลงตามความเข้มฮีโมโกลบินในระยะแรกที่ความเข้มฮีโมโกลบินมากกว่า 10 กรัม/ดล. ค่า MCV และ MCH อาจอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่จะพบค่า red cell distribution width (RDW) เพิ่มขึ้นได้[2]

2. การตรวจสเมียร์เลือดลักษณะที่พบ ได้แก่ เม็ดเลือดแดงมีขนาดแตกต่างกัน (anisocytosis) มีขนาดเล็ก (microcyte) และติดสีจาง (hypochromia) หรืออาจมีรูปร่างผิดปกติ ได้แก่ pencil cell, target cell และเกล็ดเลือดสูง (reactive thrombocytosis) พบได้ร้อยละ 50-75 เกล็ดเลือดต่ำพบได้ในกรณีที่มีโรคเกล็ดเลือดต่ำ เช่น immune thrombocytopenia ร่วมด้วยหรือเกล็ดเลือดต่ำชั่วคราวภายหลังจากการให้ธาตุเหล็กทดแทน อย่างไรก็ดีในกรณีความเข้มฮีโมโกลบินมากกว่า 10 กรัม/ดล. อาจมีการเปลี่ยนแปลงทางสเมียร์เลือดไม่ชัดเจน[2]

3. การตรวจไขกระดูกและย้อมเหล็กด้วย Prussian blue ใช้บอกปริมาณธาตุเหล็กสะสมในร่างกาย แม้เป็นการตรวจมาตรฐานเพื่อยืนยันภาวะขาดธาตุเหล็ก แต่เป็นการตรวจที่ไม่นิยม[2] เนื่องจากทำให้ผู้ป่วยต้องเจ็บตัวและอาจจะมีข้อแทรกซ้อนได้ นอกจากนี้ยังต้องอาศัยความชำนาญในการแปลผล และปัจจุบันมีการตรวจอื่นทดแทน

4. Serum ferritin ใช้ทดแทนการตรวจไขกระดูกในการบอกปริมาณธาตุเหล็กสะสมในร่างกาย เป็นการตรวจที่มีการปรับมาตรฐานแล้ว สามารถยืนยันการวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กได้แม้ในผู้ป่วยที่ได้รับประทานธาตุเหล็กไปแล้วไม่เกิน 3 สัปดาห์[2] ค่าที่ต่ำกว่า 15 นก./มล. มีความจำเพาะร้อยละ 99 แต่ความไวต่ำเพียงร้อยละ 59 ส่วนค่าที่ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 40 นก./มล. จะมีความไวสูงถึงร้อยละ 98 โดยยังมีความจำเพาะสูงร้อยละ 98[3]

5. Iron study ประกอบด้วย serum iron ซึ่งเป็นปริมาณธาตุเหล็กที่จับกับ transferrin, total iron binding capacity (TIBC) ซึ่งเป็นความสามารถของ transferrin ในการจับธาตุเหล็กทั้งหมด โดยการเติมธาตุเหล็กอย่างมากเกินพอ แล้ววัดค่า serum iron และ transferrin saturation ซึ่งเป็นปริมาณธาตุเหล็กที่จับกับ transferrin เทียบกับความสามารถของ transferrin ในการจับธาตุเหล็กทั้งหมด คำนวณได้จาก (serum iron × 100)/TIBC ภาวะขาดธาตุเหล็กจะมีค่าserum iron ต่ำ TIBC สูง และ transferrin saturation ต่ำกว่าร้อยละ 15[4]

6. Soluble transferrin receptor (sTfR) เป็นตัวรับ transferrin ส่วนใหญ่อยู่บนผิวเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน ค่า sTfR ขึ้นอยู่กับจำนวนเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนและปริมาณธาตุเหล็กที่ส่งให้กับเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนในไขกระดูก sTfR มีค่าสูงเพื่อตอบสนองต่อภาวะขาดธาตุเหล็กโดยไม่ถูกรบกวนด้วยภาวะอักเสบของร่างกาย อย่างไรก็ดีวิธีการตรวจนี้ ยังไม่ได้ปรับมาตรฐาน โดยมีค่าปกติแตกต่างกันในแต่ละแห่ง ค่า sTfR/log ferritin index ที่มากกว่า 1.03 มก./ลิตร มีความแม่นยำในการวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็ก กล่าวคือมีความไวร้อยละ 81 และความจำเพาะร้อยละ 83[5]

7. Red cell-zinc protoporphyrin ใช้บอกปริมาณธาตุเหล็กที่ส่งให้กับเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนในไขกระดูก โดยปกติธาตุเหล็กจะรวมตัวกับสาร protoporphyrin ในกระบวนการสร้าง heme ซึ่งเป็นองค์ประกอบของฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง ในภาวะขาดธาตุเหล็ก สังกะสีจะเข้ามาแทนที่ธาตุเหล็ก ทำให้ red cell-zinc protoporphyrin มีค่าสูงขึ้น[4]

ระยะของการขาดธาตุเหล็ก[6]

มี 3 ระยะ **(ตารางที่ 69.2)** ได้แก่

1. Iron depletion เป็นระยะที่ร่างกายเริ่มสูญเสียธาตุเหล็กมากกว่าที่ดูดซึมเข้าไปทำให้ธาตุเหล็กสะสมลดลง

2. Iron-deficient erythropoiesis เป็นระยะที่ธาตุเหล็กสะสมลดลงมากขึ้นทำให้ธาตุเหล็กในเลือดลดลง ส่งผลต่อการสร้างเม็ดเลือดแดงแต่ยังไม่เกิดโลหิตจาง

3. Iron deficiency anemia เป็นระยะที่ธาตุเหล็กในเลือดลดลงมากจนทำให้เกิดโลหิตจางและมีการเปลี่ยนแปลงลักษณะของเม็ดเลือดแดง

สาเหตุ[4]

ส่วนใหญ่มีสาเหตุจากการเสียเลือด สำหรับการดูดซึมธาตุเหล็กผิดปกติหรือการรับประทานไม่เพียงพอ พบได้น้อย **(ตารางที่ 69.3)**

ตารางที่ 69.2 ระยะของการขาดธาตุเหล็ก[6]

	Iron depletion	Iron-deficient erythropoiesis	Iron deficiency anemia
Serum ferritin (นก./มล.)	< 20	< 15	< 15
ปริมาณธาตุเหล็กในไขกระดูก	0-1+	0	0
Sideroblastในไขกระดูก (ร้อยละ)	40-60	< 10	< 10
Serum iron (ไมโครโมล/ลิตร)	9-29	< 9	< 9
Total iron binding capacity (ไมโครโมลต่อลิตร)	> 70	> 70	> 70
Transferrin saturation (ร้อยละ)	30-50	< 15	< 15
Protoporphyrin (มคก./ดล.)	30-50	> 100	> 200
ลักษณะของเม็ดเลือดแดง	ปกติ	ปกติ	ขนาดเล็ก ติดสีจาง

ตารางที่ 69.3 การตรวจหาสาเหตุของภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก[4]

สาเหตุ	การวินิจฉัย
การเสียเลือด	
• ประจำเดือนมากหรือนาน, การตั้งครรภ์	• ตรวจภายในหรืออัลตราซาวนด์ทางนรีเวช
• รับประทานแอสไพรินหรือ NSAID, มะเร็งลำไส้ใหญ่, มะเร็งกระเพาะอาหาร, แผลในกระเพาะอาหาร, กระเพาะอักเสบ, angiodysplasia, การติดเชื้อพยาธิปากขอ, ริดสีดวงทวารหนัก ฯลฯ	• ส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบนหรือลำไส้ใหญ่, การตรวจอุจจาระหาพยาธิ, stool occult blood test
• มะเร็งทางเดินปัสสาวะ, hemoglobinuria	• ตรวจปัสสาวะ
• Idiopathic pulmonary haemosiderosis	• เอกซเรย์ทรวงอก
• การบริจาคเลือด	
• การเจาะเลือดบ่อย	
การดูดซึมธาตุเหล็กผิดปกติ	
• การผ่าตัดกระเพาะอาหาร, atrophic gastritis, การติดเชื้อ *Helicobacter pylori*, celiac disease	• ทดสอบการดูดซึมธาตุเหล็ก (iron absorption test)
การรับประทานธาตุเหล็กไม่เพียงพอ	
• มังสวิรัติ	

การรักษา[4]

ประกอบด้วยการให้ธาตุเหล็กทดแทนและรักษาสาเหตุ ธาตุเหล็กที่ให้มีทั้งแบบกินและฉีด รูปแบบยากินได้แก่ ferrous sulfate, ferrous fumarate และ ferrous gluconate ซึ่งมีธาตุเหล็ก 65 มก., 106 มก. และ 36 มก. ตามลำดับ โดยให้ในขนาด 150-200 มก. ของธาตุเหล็กต่อวัน ซึ่งร่างกายจะดูดซึมได้ประมาณ 50 มก. ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการให้ธาตุเหล็กจะพบ reticulocytosis ภายใน 3-4 วัน และสูงสุดที่ 7-10 วัน ความเข้มฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้น 1 กรัม/ดล./สัปดาห์ และเป็นปกติภายใน 6-8 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้ธาตุเหล็กต่อเนื่องไปอีกอย่างน้อย 3-6 เดือน เพื่อเพิ่มปริมาณธาตุเหล็กสะสมในร่างกายให้เพียงพอ ผลข้างเคียงจากการกินยาธาตุเหล็ก ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องผูก ท้องเสีย เป็นต้น สำหรับ

ยาฉีด ได้แก่ iron dextran, sodium ferric gluconate และ iron sucrose ซึ่งมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีการดูดซึมธาตุเหล็กผิดปกติ ไม่ตอบสนองต่อยารับประทาน ไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยากินได้ หรือผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกไตด้วย hemodialysis ผลข้างเคียงจากการฉีดยาธาตุเหล็ก ได้แก่ anaphylaxis ไข้ ปวดข้อ ผื่น เป็นต้น **(ตารางที่ 69.4)**

ตารางที่ 69.4 ธาตุเหล็กในรูปแบบยาฉีด

	Iron dextran	Sodium ferric gluconate	Iron sucrose
ปริมาณธาตุเหล็ก/มล.	50	12.5	20
ขนาดที่ให้	• 100 มก. ผสม NSS 100 มล. หยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 1 ชม. 1-3 ครั้ง/สัปดาห์จำนวน 10 ครั้ง • สามารถให้ในขนาดสูงตามปริมาณธาตุเหล็กที่ต้องการ*ในครั้งเดียวได้ โดยผสม NSS 250-1,000 มล.	• 125 มก. ผสม NSS 100 มล. หยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 1 ชม. 1-3 ครั้ง/สัปดาห์ จำนวน 8 ครั้ง • 250 มก./ครั้ง จำนวน 4 ครั้ง	• 100 มก. ผสม NSS 100 มล. หยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลาอย่างน้อย 15 นาที • 1-3 ครั้ง/สัปดาห์จำนวน 10 ครั้ง • 200 มก./ครั้ง จำนวน 5 ครั้ง หรือให้ 3 ครั้งแบ่งออกเป็น 300 มก., 300 มก.และ 400 มก. (ต้องแยก 2 ขวดและให้นานอย่างน้อย 1.5 ชม.)
อัตราการเกิด anaphylaxis (ร้อยละ)	0.6-0.7 แนะนำให้ทดสอบด้วยยาขนาด 25 มก.(0.5 มล.) ทางหลอดเลือดเป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ยา 1 ชม. เสมอ	0.04	0.002

*ปริมาณธาตุเหล็กที่ต้องการ = น้ำหนักตัว (กก.) x 2.4 [ความเข้มฮีโมโกลบินปกติ (15 กรัม/ดล.) - ความเข้มฮีโมโกลบินของผู้ป่วย (กรัม/ดล.)]+ ปริมาณธาตุเหล็กสะสม (500-1,000 มก.)

ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กร่วมกับการอักเสบ[7,8]

ภาวะอักเสบในร่างกายซึ่งพบได้ในโรคติดเชื้อ โรคกลุ่มออโตอิมมูน และโรคมะเร็ง ส่งผลทำให้เกิดโลหิตจางผ่านกลไกต่างๆ ได้แก่ การสร้างเม็ดเลือดแดงลดลง การตอบสนองของ erythropoietin ลดลง อายุของเม็ดเลือดแดงสั้นลง และเมตาบอลิซึมของธาตุเหล็กผิดปกติ

ในภาวะอักเสบ cytokine ต่างๆ โดยเฉพาะ interleukin-6 จะกระตุ้นให้ตับสร้างสาร hepcidin ซึ่งไปยับยั้ง ferroportin ที่เซลล์ต่างๆ ส่งผลทำให้เซลล์เยื่อบุลำไส้ดูดซึมธาตุเหล็กได้ลดลง macrophage ในตับและม้ามไม่ปล่อยธาตุเหล็กออกมา ทำให้ธาตุเหล็กในเลือดลดลงและไขกระดูกไม่สามารถนำธาตุเหล็กมาสร้างเม็ดเลือดแดงได้ (iron-restricted erythropoiesis) การตรวจ serum ferritin และ iron study เพื่อประเมินการขาดธาตุเหล็ก อาจถูกรบกวนด้วยภาวะอักเสบ แต่การตรวจ soluble transferrin receptor (sTfR) ซึ่งเพิ่มขึ้นจากการขาดธาตุเหล็กจะไม่ถูกรบกวนด้วยภาวะดังกล่าวและการคำนวณ sTfR/log ferritin index ที่มากกว่า 1.03 จะให้ความแม่นยำในการวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กมากขึ้น **(ตารางที่ 69.5)**

ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กเนื่องจากการรักษาด้วย Erythropoietin (Functional Iron Deficiency Anemia)[8]

การรักษาด้วย erythropoietin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังหรือโรคทางโลหิตวิทยาต่างๆ จะกระตุ้นไขกระดูกให้มีการสร้างเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น ส่งผลทำให้ธาตุเหล็กในเลือดไม่เพียงพอในการนำมาใช้สร้างเม็ดเลือดแดง แม้ว่าปริมาณธาตุเหล็กสะสมจะปกติก็ตาม การให้ธาตุเหล็กเสริมโดยเฉพาะในรูปแบบฉีดจะช่วยเพิ่มการตอบสนองต่อ erythropoietin ทำให้ความเข้มฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้น หากไม่ได้รับการเสริมธาตุเหล็กดังกล่าว ความเข้มฮีโมโกลบินจะไม่เพิ่มขึ้นโดยที่ธาตุเหล็กสะสมลดลงไปอีก

ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับ erythropoietin แนะนำให้ธาตุเหล็กเสริมและติดตาม serum ferritin และ iron study เป็นระยะ โดยรักษาระดับ transferrin saturation มากกว่าร้อยละ 20 และ serum ferritin เท่ากับ 200-500 นก./มล. สำหรับผู้ที่ได้รับการฟอกไตด้วย hemodialysis หรือ 100-500 นก./มล. สำหรับผู้ที่ไม่ได้รับการฟอกไตหรือฟอกไตทางหน้าท้อง[10]

ตารางที่ 69.5 เปรียบเทียบผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กและภาวะโลหิตจางจากการอักเสบ[9]

	โลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก	โลหิตจางจากการอักเสบ	โลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กร่วมกับการอักเสบ
Serum ferritin	ลดลง	ปกติหรือเพิ่มขึ้น	ไม่แน่นอน
Serum iron	ลดลง	ลดลง	ลดลง
Total iron binding capacity	เพิ่มขึ้น	ลดลงหรือปกติ	ไม่แน่นอน
Transferrin saturation	ลดลง	ลดลงหรือปกติ	ลดลงหรือปกติ
Soluble transferrin receptor	เพิ่มขึ้น	ปกติ	ปกติหรือเพิ่มขึ้น
Soluble transferrin receptor /log ferritin[5] (มก./ลิตร)	สูง (> 1.03)	ต่ำ (< 1.03)	สูง (> 1.03)

วิตามินบี 12 และโฟเลต[1, 11]

วิตามินบี 12 (cobalamin) พบในเนื้อสัตว์และผลิตภัณฑ์จากสัตว์เท่านั้น ร่างกายต้องการวันละ 2 มคก. เมื่ออาหารถูกย่อยในกระเพาะอาหารโดยกรด วิตามินบี 12 จะแยกออกมาจับกับ R-binder protein (ซึ่งหลั่งออกมาในน้ำลาย) เป็น cobalamin-R-binder complex ผ่านไปยังดูโอดีนัม วิตามินบี 12 จะแยกออกมาจาก R-binder ไปจับกับ intrinsic factor (ซึ่งหลั่งออกมาจากเยื่อบุกระเพาะอาหาร) เป็น intrinsic factor-cobalamin complex ผ่านไปยังอิเลียมส่วนปลายเพื่อจับกับตัวรับของ complex นี้และดูดซึมวิตามินบี 12 เข้าสู่กระแสเลือด โดยมี transcobalamin II เป็นตัวขนส่งไปสู่เซลล์ต่าง ๆ ของร่างกาย เนื่องจากร่างกายมีวิตามินบี 12 สะสมอยู่ถึง 2-3 มก. ดังนั้นการขาดวิตามินบี 12 จะใช้เวลานาน 3-5 ปี กว่าที่จะเกิดโลหิตจาง

โฟเลตพบในอาหารหลายชนิด โดยเฉพาะจำพวกผัก ร่างกายต้องการ 0.2 มก./วัน โดยดูดซึมที่เจจูนัม เนื่องจากร่างกายมีโฟเลตสะสมอยู่เพียง 12-28 มก. ดังนั้นการขาดโฟเลตจะใช้เวลาไม่นานจะเกิดโลหิตจาง

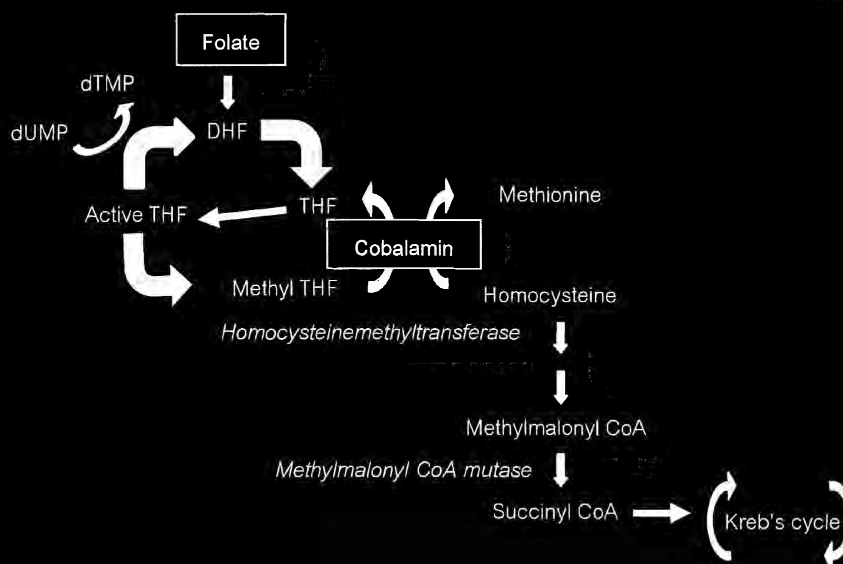
เมื่อวิตามินบี 12 และโฟเลตเข้าไปสู่เซลล์ โฟเลตจะถูกเอนไซม์ DHF reductase เปลี่ยนเป็น dihydrofolate (DHF) และ tetrahydrofolate (THF) จากนั้น THF จะถูกเปลี่ยนเป็น active THF เพื่อใช้ในกระบวนการสร้าง DNA และ active THF ที่เหลือจะเปลี่ยนไปเป็น methyl THF และ methyl group ใน methyl THF จะถูกวิตามินบี 12 และเอนไซม์ N-methyl THF-homocysteine methyltransferase นำไปเติมให้ homocysteine เพื่อเปลี่ยนเป็น methionine ซึ่ง methionine เป็นสารสำคัญต่อการสร้าง choline และ phospholipids ในระบบประสาท **(ภาพที่ 69.1)** ดังนั้นการขาดโฟเลตจะกระทบต่อการสร้าง DNA โดยตรง และทำให้เกิด megaloblastic anemia ในขณะที่การขาดวิตามินบี 12 นอกจากจะมีผลต่อการสร้าง DNA และทำให้เกิด megaloblastic anemia แล้วการขาดวิตามินบี 12 ยังทำให้เกิดอาการทางระบบประสาทอีกด้วย เนื่องจาก homocysteine ไม่สามารถเปลี่ยนไปเป็น methionine ได้อีกต่อไป ทำให้การสร้างไม่สามารถสร้าง choline และ phospholipid ในระบบประสาท

ภาวะโลหิตจางจากการขาดวิตามินบี 12 และโฟเลต (Megaloblastic Anemia)

ลักษณะทางคลินิก

ภาวะโลหิตจางจากการขาดวิตามินบี 12 พบบ่อยในผู้สูงอายุ ส่วนใหญ่เกิดจากการดูดซึมผิดปกติ เช่น โรค pernicious anemia ผู้ป่วยบางรายมีดีซ่านจากการทำลายเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก (ineffective erythropoiesis) เลือดออกผิดปกติจากเกล็ดเลือดต่ำ อาการของระบบอื่นๆ ที่พบ ได้แก่ เจ็บลิ้น ลิ้นเลี่ยนและแดง (beefy red tongue) เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ท้องเสีย หรือท้องผูก จากการดูดซึมอาหารผิดปกติเนื่องจาก megaloblastic change ของเยื่อบุกระเพาะอาหารและลำไส้ ผิวคล้ำ ชาตามแขนขา อ่อนแรงและเดินเซ เสียการรับรู้ด้าน proprioception และ vibration เนื่องจากมีการเสื่อมสลายของ posterior และ lateral column ของไขสันหลัง ที่เรียกว่า subacute combined degeneration สมองมีความผิดปกติด้านการมองเห็น สมองเสื่อม และมีอาการทางจิตประสาท[12]

สำหรับภาวะโลหิตจางจากการขาดโฟเลต ส่วนใหญ่



ภาพที่ 69.1 เมตาบอลิซึมของวิตามินบี 12 และโฟเลต[11] (DHF, dihydrofolate; THF: tetrahydrofolate)

เกิดจากการรับประทานไม่เพียงพอ พบบ่อยในผู้ที่ดื่มสุรามาก ผู้ป่วยจะมีอาการเช่นเดียวกับผู้ที่ขาดวิตามินบี 12 แต่ไม่พบอาการทางระบบประสาท[12]

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. การตรวจความสมบูรณ์เม็ดเลือด จะพบเม็ดเลือดแดงขนาดใหญ่มีค่า MCV มากกว่า 100 fL โดยภาวะขาดวิตามินบี 12 จะพบค่า MCV เพิ่มขึ้นเป็นเวลานานหลายเดือนก่อนจะเกิดโลหิตจาง ส่วนภาวะขาดโฟเลตจะพบค่า MCV เพิ่มขึ้นเป็นสัปดาห์ก่อนเกิดโลหิตจาง ภาวะโลหิตจางจากการขาดวิตามินบี 12 หรือโฟเลต อาจพบค่า MCV ปกติได้หากเกิดร่วมกับการขาดธาตุเหล็กหรือในผู้ที่เป็นโรคหรือพาหะของโรคธาลัสซีเมีย[1] สาเหตุของโรคโลหิตจางและภาวะที่มี MCV สูง แสดงใน **ตารางที่ 69.6**

2. การตรวจเสมียร์เลือด ลักษณะที่พบได้แก่ เม็ดเลือดแดงมีขนาดใหญ่ (macrocyte) บางเซลล์เป็นรูปรี (macroovalocyte) ในกรณีที่ซีดมาก จะพบ basophilic stippling, Howell-Jolly body, Cabot ring ในเม็ดเลือดแดง สำหรับเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (polychromasia) พบได้น้อย พบ hypersegmented neutrophil (นิวโตรฟิลที่มีนิวเคลียส ≥ 5 lobes มีมากกว่าร้อยละ 5 ขึ้นไป หรือนิวโตรฟิลที่มีนิวเคลียส ≥ 6 lobes อย่างน้อย 1 ตัว) และอาจจะพบเกล็ดเลือดต่ำได้[13]

3. การตรวจไขกระดูก ลักษณะที่พบได้แก่ ปริมาณเซลล์เพิ่มขึ้น สัดส่วนของเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนเพิ่มขึ้น เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนมีขนาดใหญ่ขึ้น (megaloblastic change) และที่สำคัญคือการเจริญของนิวเคลียสช้ากว่าการเจริญของไซโตพลาสซึมที่เรียกว่า nuclear-cytoplasmic asynchrony กล่าวคือนิวเคลียสยังดูอ่อนในขณะที่ไซโตพลาสซึมเริ่มแก่โดยพบสีชมพูของฮีโมโกลบินปรากฏให้เห็นในไซโตพลาสซึม เม็ดเลือดขาวตัวอ่อนมีขนาดใหญ่กว่าปกติ (giant band form หรือ giant metamyelocyte) และยังพบมีความผิดปกติของ megakaryocyte ซึ่งเป็นต้นกำเนิดของเกล็ดเลือดเช่น abnormal nuclear segmentation[13] ได้ด้วย

4. การตรวจทางเคมีคลินิก ได้แก่ indirect bilirubin และ lactate dehydrogenase (LDH) สูงขึ้นเนื่องจากการทำลายเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก (ineffective erythropoiesis)[13]

5. Serum cobalamin ตรวจได้ 2 วิธี คือ microbiological radioassay ซึ่งมีความไวในผู้ป่วยที่มีอาการชัดเจน โดยผู้ป่วยที่มีอาการจะพบค่าปกติเพียงร้อยละ 2.9[14] แต่การตรวจวิธีนี้มีความยุ่งยากและใช้เวลานาน ปัจจุบันใช้วิธี competitive-binding luminescence assay ซึ่งให้ค่าสูงกว่าวิธีเดิม จึงควรระมัดระวังในการแปลผลในผู้ป่วยที่มีอาการชัดเจนแต่ตรวจไม่พบค่าต่ำจากวิธีนี้[15] โดยค่าที่ต่ำกว่า 200 พก./มล. ใช้วินิจฉัยภาวะขาดวิตามินบี 12 แต่ค่าที่อยู่ในเกณฑ์ปกติที่ค่อนข้างต่ำ (200-350 พก./มล.) อาจพิจารณาส่งตรวจ homocysteine และ methylmalonic acid หรือทดลองให้การรักษาเพื่อให้การวินิจฉัยต่อไป[1]

6. Serum folate เป็นการตรวจที่มีความไวสูง

ตารางที่ 69.6 สาเหตุของ macrocytic anemia[1]

Megaloblastic anemia	Non-megaloblastic anemia
• การขาดวิตามินบี 12 (cobalamin deficiency) • การขาดโฟเลต (folate deficiency) • การได้รับยาต่างๆ • ยาต้านโฟเลตได้แก่ methotrexate, pyrimethamine, trimethoprim, sulfasalazine, triamterine • Purine analog ได้แก่ 6-mercaptopurine, 6-thioguanine, azathioprine, acyclovir • Pyrimidine analog ได้แก่ 5-fluorouracil, zidovudine • Ribonucleotide reductase inhibitor ได้แก่ hydroxyurea, cytarabine • ยากันชัก ได้แก่ phenytoin, phenobarbital, carbamazepine • ยาอื่นๆ ได้แก่ยาคุมกำเนิด, N2O, metformin, colchicine เป็นต้น	• เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนเพิ่มขึ้น (reticulocytosis) • การเกาะกลุ่มกันของเม็ดเลือดแดง (autoagglutination) • การดื่มสุรามาก • โรคตับเรื้อรัง • ภาวะไทรอยด์ต่ำ • โรคไขกระดูก ได้แก่ myelodysplastic syndrome, multiple myeloma, myeloproliferative neoplasms, aplastic anemia, pure red cell aplasia • การขาดธาตุทองแดง (copper deficiency)

เนื่องจากผู้ป่วยที่ขาดโฟเลตจะมีค่าต่ำกว่า 3-5 นก./มล. ทุกราย[1] แต่การตรวจวิธีนี้เปลี่ยนแปลงตามอาหารที่รับประทาน กล่าวคือ ผู้ป่วยที่ขาดโฟเลตเพียง 1 สัปดาห์อาจตรวจพบค่าต่ำได้ โดยที่ภาวะโลหิตจางไม่สามารถอธิบายจากการขาดโฟเลตเป็นระยะเวลาอันสั้นดังกล่าวได้ หรือในผู้ป่วยโลหิตจางจากการขาดโฟเลตที่เพิ่งจะรับประทานอาหารที่มีโฟเลตหรือได้รับโฟเลตทดแทนไปแล้วอาจตรวจพบค่าปกติได้

7. Red cell folate เนื่องจากไม่เปลี่ยนแปลงตามอาหารที่รับประทาน จึงสามารถบอกการขาดโฟเลตที่เป็นมาระยะเวลามากกว่า 5 สัปดาห์ได้ โดยค่าที่ต่ำกว่า 100-180 นก/มล. ใช้วินิจฉัยภาวะขาดโฟเลต[1]

8. Homocysteine เป็นการตรวจที่มีความไวสูง เนื่องจากระดับ homocysteine สูงในผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี 12 หรือโฟเลตตั้งแต่ระยะแรกที่ยังไม่มีอาการ แต่มีความจำเพาะต่ำและค่าปกติแตกต่างกันในแต่ละแห่ง จึงไม่นิยมนำมาใช้อย่างแพร่หลาย[1, 12]

9. Methylmalonic acid มีความไวสูงเช่นเดียวกับ homocysteine แต่มีความจำเพาะมากกว่า มีค่าสูงเฉพาะในผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี 12 เนื่องจากวิตามินบี 12 เป็น coenzyme ในการเปลี่ยน methylmalonyl CoA ไปเป็น succinyl CoA methylmalonic acid จึงใช้วินิจฉัยภาวะขาดวิตามินบี 12 ในรายที่ไม่มีอาการหรือผลตรวจไม่ชัดเจน แต่มีข้อจำกัดคือค่าปกติแตกต่างกันในแต่ละแห่ง[12]

สาเหตุ[12]

ภาวะโลหิตจางจากการขาดวิตามินบี 12 ส่วนใหญ่เกิดจากการดูดซึมที่ผิดปกติซึ่งยืนยันโดยการทดสอบ Schilling test มีหลักการคือ ให้ผู้ป่วยรับประทานวิตามินบี 12 ที่ติดสารรังสีและฉีดวิตามินบี 12 เข้ากล้ามเนื้อ จากนั้นวัดสารรังสีที่ขับออกมาทางปัสสาวะในเวลา 24 ชม. หากมีการขับสารรังสีในปัสสาวะน้อยแสดงว่าการดูดซึมวิตามินบี 12 มีความผิดปกติ ขั้นต่อไปให้รับประทานวิตามินที่จับกับ intrinsic factor ร่วมด้วย หากการดูดซึมวิตามินบี 12 กลับมาเป็นปกติแสดงว่าผู้ป่วยขาด intrinsic factor หรือเป็น pernicious anemia แต่หากการดูดซึมวิตามินบี 12 ยังคงผิดปกติขั้นต่อไปให้รับประทาน tetracycline หากการดูดซึมวิตามินบี 12 กลับมาเป็นปกติแสดงว่าผู้ป่วยอาจมีภาวะแบคทีเรียในลำไส้เล็กมากเกิน หากการดูดซึมวิตามินบี 12 ยังคงผิดปกติแสดงว่าผู้ป่วยเป็นโรคของอิเลียมส่วนปลาย อย่างไรก็ดีการทดสอบ Schilling เป็นการทดสอบที่ต้องใช้สารรังสีและมีความยุ่งยากจึงไม่มีการตรวจแล้วในปัจจุบัน

ผู้ป่วยที่รับประทานอาหารมังสวิรัติมานานหลายปี หรือมีประวัติผ่าตัดกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กไม่จำเป็นต้องตรวจหาสาเหตุเพิ่มเติม กรณีอื่นๆ ให้พิจารณาส่งตรวจดังแสดงใน **ตารางที่ 69.8** หากผู้ป่วยเป็น pernicious anemia แนะนำให้ส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหารทุกราย เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อมะเร็งกระเพาะ

ตารางที่ 69.7 เปรียบเทียบผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของภาวะขาดวิตามินบี 12 และโฟเลต[12]

	ค่าปกติ	ขาดวิตามินบี 12	ขาดโฟเลต
Serum cobalamin (พก./มล.)	211-946	ลดลง	ปกติหรือลดลง
Serum folate (นก./มล.)	3.1-17.5	ปกติหรือเพิ่มขึ้น	ลดลง
Red cell folate (นก./มล.)	160-640	ปกติหรือลดลง	ปกติหรือลดลง
Homocysteine		เพิ่มขึ้น	เพิ่มขึ้น
Methylmalonic acid		เพิ่มขึ้น	ปกติ

ตารางที่ 69.8 การตรวจหาสาเหตุของภาวะโลหิตจางจากการขาดวิตามินบี 12 และโฟเลต[12]

ภาวะหรือโรคที่เป็นสาเหตุ	การวินิจฉัย
การขาดวิตามินบี 12	
การดูดซึมผิดปกติ	
• Pernicious anemia	Anti-intrinsic factor, anti-parietal cell ส่องกล้องกระเพาะอาหาร
• เคยผ่าตัดกระเพาะอาหารหรืออิเลียมส่วนปลาย	ซักประวัติ
• โรคลำไส้ดูดซึมผิดปกติ ได้แก่ blind loop syndrome, tropical sprue เป็นต้น	ตรวจลำไส้เล็ก (small bowel study)
• พยาธิตืดปลา (Diphyllobothrium latum)	ตรวจอุจจาระ
• Selective malabsorption with proteinuria	ตรวจปัสสาวะ
• โรคตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง (พบน้อย)	ซักประวัติ
การรับประทานอาหารมังสวิรัติ	ซักประวัติ
การปล่อยวิตามินบี 12 จากอาหารลดลง	ซักประวัติ
• Achlorhydria	
• การใช้ยา proton pump inhibitor	
• เคยผ่าตัดกระเพาะอาหารบางส่วนหรือ bariatric surgery	
การขาดโฟเลต	ซักประวัติ
• การรับประทานไม่เพียงพอ โดยเฉพาะผู้ดื่มสุรามาก ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยฟอกไต ผู้ป่วยที่เคยตัดกระเพาะอาหารบางส่วน ทารกคลอดก่อนกำหนด เด็กที่ถูกเลี้ยงด้วยนมแพะ	
• โรคลำไส้ดูดซึมผิดปกติ	
• ความต้องการโฟเลตสูง ได้แก่ ตั้งครรภ์ โรคเม็ดเลือดแดงแตกง่าย โรคผิวหนังชนิด exfoliative dermatitis และ psoriasis	

อาหาร

ภาวะโลหิตจางจากการขาดโฟเลต ส่วนใหญ่เกิดจากการได้รับสารอาหารไม่เพียงพอ โดยเฉพาะผู้ดื่มสุรามาก สาเหตุอื่นๆ ได้แก่ โรคลำไส้ดูดซึมผิดปกติ มีความต้องการโฟเลตสูง ซึ่งสามารถตรวจวินิจฉัยได้จากการซักประวัติ[12]

การรักษา[16]

ประกอบด้วยการให้วิตามินทดแทนและการรักษาสาเหตุ

การให้วิตามินบี 12 ทดแทน โดยทั่วไปให้ชนิดฉีด 1,000 มคก.เข้ากล้ามเนื้อทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 8 สัปดาห์ จากนั้นให้ 1,000 มคก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกเดือน หรือให้ชนิดเม็ดรับประทาน 1,000 มคก.ทุกวัน (ซึ่งสามารถดูดซึมได้ประมาณร้อยละ 1 ไม่ว่าผู้ป่วยจะมีการดูดซึมปกติหรือไม่ก็ตาม) เป็นเวลานานตลอดชีวิตหรือจนกว่าจะแก้ไขสาเหตุได้ ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาจะพบไขกระดูกปกติภายใน 12 ชม. ผู้ป่วยจะรู้สึกมีกำลังขึ้น

ภายใน 24 ชม. เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนเพิ่มขึ้น (reticulocytosis) สูงสุดที่ 1 สัปดาห์ ความเข้มฮีโมโกลบินและ MCV จะเป็นปกติภายใน 8 สัปดาห์ ส่วน hypersegmented neutrophil จะหายไปภายใน 2 สัปดาห์ อาการทางระบบประสาทจะเริ่มดีขึ้นภายใน 1 สัปดาห์ โดยทั่วไปจะเป็นปกติภายใน 6-12 สัปดาห์ โดยมีเพียงร้อยละ 6 ที่ยังคงมีความพิการหลงเหลืออยู่ (ซึ่งสัมพันธ์กับการได้รับการรักษาล่าช้าเกินกว่า 6 เดือน) ระดับโปแตสเซียมอาจต่ำลงชั่วคราวได้ การให้โฟเลตในผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี 12 จะช่วยให้ภาวะโลหิตจางดีขึ้น แต่อาจทำให้อาการทางระบบประสาทเลวลงได้ ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาควรประเมินสาเหตุอื่นๆ ของภาวะซีด โดยเฉพาะการขาดธาตุเหล็กร่วม ส่วนผู้ป่วยที่ขาดโฟเลต ให้โฟเลตชนิดเม็ดรับประทาน 5 มก.ทุกวัน

ผู้ที่เสี่ยงต่อการขาดวิตามินบี 12 ได้แก่ ผู้รับประทานอาหารมังสวิรัติ แนะนำให้รับประทานวิตามินบี 12 เสริม 2-6 มคก.ทุกวัน และผู้ที่ได้รับการผ่าตัดกระเพาะอาหารบางส่วนหรือ bariatric surgery แนะนำให้รับประทานวิตามินบี 12 เสริม 1,000 มคก. ทุกวัน ผู้ที่เสี่ยงต่อการขาดโฟเลตแนะนำให้โฟเลตเสริมเช่นกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Carmel R. Nutritional anemias and the elderly. Semin Hematol 2008;45:225-34.
2. Beutler E. Disorders of iron metabolism. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, editors. Williams Hematology, 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2006: 511-53.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, Mcllroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. J Gen Intern Med 1992;7:145.
4. Worwood M, Hoffbrand AV. Iron metabolism, iron deficiency and disorders of haem synthesis. In: Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham E, editors. Postgraduate Hematology, 5th ed. Massachusetts: Blackwell; 2005:26-43.
5. Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, Bennett MT, Rehu M, Gasior GH, et al. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a Prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. Am J Hematol 2011;86:923-27.
6. Adamson JW. Iron deficiency and other hypoproliferative anemias. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012:844-51.
7. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005;352:1011-23.
8. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. Blood 2010; 116:4754-61.
9. Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, Bennett MT, Rehu M, Gasior GH, et al. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: A prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. Am J Hematol 2011;86:923-927.
10. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2006;47:S58-70.
11. Carmel R. Megaloblastic anemia: disorders of impaired DNA synthesis. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, editors. Wintrobe's Clinical Hematology, 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009: 1143-72.
12. Hoffbrand AV, Green R. Megaloblastic anemia. In: Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham E, editors. Postgraduate Hematology, 5th ed. Massachusetts: Blackwell, 2005, 60-84.
13. Antony AC. Megaloblastic anemias. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Silbersyein LE, McGlave P, et al, editors. Hematology Basic Principles and Practice, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008
14. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. Am J Hematol 1990;34:99-107.
15. Carmel R. Failures of cobalamin assays in pernicious anemia. N Engl J Med 2012;367:385-6.
16. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. Blood 2008;112:2214-21.

70 Hemolytic Anemia

เอกพล อัจฉริยะประสิทธิ์
ธีระ ฤชุตระกูล

Hemolytic Anemia[1]

Hemolytic anemia หมายถึง ภาวะโลหิตจางที่เกิดจากเม็ดเลือดแดงถูกทำลายเร็วกว่าปกติทำให้เม็ดเลือดแดงมีอายุสั้นกว่า 120 วัน โดยที่ร่างกายไม่สามารถสร้างเม็ดเลือดแดงทดแทนได้อย่างเพียงพอ สามารถจำแนกออกเป็นโรคทางพันธุกรรม (hereditary) หรือโรคที่เกิดขึ้นภายหลัง (acquired) หรือจำแนกตามตำแหน่งการทำลายเม็ดเลือดแดงออกเป็นการทำลายภายนอกหลอดเลือด (extravascular) หรือภายในหลอดเลือด (intravascular) ดังแสดงใน**ตารางที่ 70.1**

อาการและอาการแสดง

อาการอ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย หรืออาการอื่นๆที่เกิดจากภาวะโลหิตจาง ในกรณีที่เป็นแบบเฉียบพลันซึ่งพบได้ในโรค G-6-PD deficiency anemia และ thalassemia ชนิด Hb H กรณีที่อาการเป็นแบบเรื้อรังพบได้ในโรค thalassemia ชนิด homozygous β-thalassemia และ Hb E/ β-thalassemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) โรคบางชนิดมีอาการซีดได้ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง เช่น autoimmune hemolytic anemia (AIHA) และ hereditary spherocytosis (HS)

อาการดีซ่าน ช่วยสนับสนุนภาวะโลหิตจางจากการทำลายเม็ดเลือดแดง ส่วนใหญ่เหลืองเพียงเล็กน้อย และมีปัสสาวะสีเข้มขึ้น

ตับและม้ามโต พบได้ในกรณี extravascular hemolysis โดยเฉพาะแบบเรื้อรัง

ปัสสาวะสีดำเข้ม (hemoglobinuria) อาจพบได้ในกรณี intravascular hemolysis ซึ่งต้องแยกจากปัสสาวะสีเข้มที่เกิดจากภาวะดีซ่านเอง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด พบระดับฮีโมโกลบินต่ำลง อาจพบค่า mean corpuscular volume (MCV) สูงกว่า 100 fL เนื่องจาก polychromasia หรือ reticulocyte ที่เพิ่มขึ้น ในกรณีค่า MCV ที่ต่ำกว่า 80 fL ร่วมกับค่า red cell width (RDW) ที่สูงขึ้น อาจมีสาเหตุจากโรค thalassemia และค่า mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) ที่สูงขึ้น (ร้อยละ 35-38) อาจมีสาเหตุจากโรค HS หรือ AIHA ได้

2. การตรวจสเมียร์เลือด พบ polychromasia เพิ่มขึ้น บางครั้งอาจพบ nucleated RBC และ basophilic stippling ได้ ในกรณีพบ spherocyte ช่วยสนับสนุนภาวะโลหิตจางจากการทำลายเม็ดเลือดแดง แต่ไม่สามารถบอกโรคที่เป็นสาเหตุได้ จึงควรตรวจหาความผิดปกติของเม็ดเลือดแดงชนิดอื่นๆด้วย เช่น

- Hypochromic microcytic RBC ช่วยสนับสนุน

ตารางที่ 70.1 Hemolytic anemia ชนิดต่างๆที่พบบ่อย[1]

	Extravascular hemolysis	Intravascular hemolysis
Hereditary	ความผิดปกติในการสร้างโกลบิน • Thalassemia • Hemoglobinopathy ความผิดปกติของเยื่อหุ้มเซลล์ • Hereditary spherocytosis (HS) • Hereditary elliptocytosis (HE)	ความผิดปกติของเอนไซม์ • G-6-PD deficiency anemia • Pyruvate kinase deficiency anemia
Acquired	• Autoimmune hemolytic anemia (AIHA)	• Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) • Fragmentation hemolytic anemia

โรค thalassemia

- Spherocyte จำนวนมาก (มักเกินร้อยละ 50 ของเม็ดเลือดแดงทั้งหมด) ช่วยสนับสนุนโรค HS หรือ AIHA หากพบ autoagglutination ของเม็ดเลือดแดงช่วยสนับสนุนโรค AIHA
- Eccentrocyte, hemoglobin leakage cell และ ghost cell ช่วยสนับสนุนโรค G-6-PD deficiency anemia
- Schistocyte (fragmented RBC) จำนวนมาก ช่วยสนับสนุน fragmentation hemolytic anemia

3. การตรวจ reticulocyte count จะพบค่าสูงขึ้นจากการตอบสนองของไขกระดูกต่อการทำลายเม็ดเลือดแดงซึ่งช่วยสนับสนุนว่าโลหิตจางนี้ไม่ได้เกิดจากโรคของไขกระดูก โดยอาจจะคำนวณเป็น reticulocyte production index หรือ absolute reticulocyte count ก็ได้

- Reticulocyte production index (RPI) คำนวณได้จาก

= Corrected reticulocyte count / Maturation time

$$= \frac{\text{Reticulocyte count} \times \text{Hct ของผู้ป่วย} \times 100}{\text{Normal Hct}} / \text{Maturation time}$$

โดยที่ normal Hct เท่ากับ 45% และ maturation time เท่ากับ 1, 1.5, 2 และ 2.5 สำหรับ Hct < ร้อยละ 45, 35, 25 และ 15 ตามลำดับ

โดยในคนปกติ RPI = 1 แต่ในภาวะซีด หาก RPI > 3 แสดงว่าไขกระดูกตอบสนองเพียงพอ แต่ถ้ามี RPI < 2 แสดงว่าไขกระดูกตอบสนองไม่เพียงพอ

- Absolute reticulocyte count คำนวณได้จาก

$$= \frac{\text{Reticulocyte count} \times \text{RBC count}}{100}$$

โดยปกติ absolute reticulocyte count เท่ากับ 25,000-75,000/มคล. ในภาวะโลหิตจางที่มี absolute reticulocyte count >100,000/มคล. แสดงว่าไขกระดูกตอบสนองเพียงพอ แต่ถ้า <75,000/มคล. แสดงว่าไขกระดูกตอบสนองไม่เพียงพอ

4. การตรวจเคมีในเลือด จะพบ ค่า total bilirubin สูงขึ้น แต่มักไม่เกิน 5 มก./ดล. และสองในสามเป็น indirect bilirubin นอกจากนี้จะพบค่า aspartate transaminase (AST) และ lactate dehydrogenase (LDH) สูงขึ้น ส่วนค่า haptoglobin จะต่ำลง เนื่องจาก haptoglobin ไปจับกับฮีโมโกลบินอิสระในพลาสมาที่สูงขึ้นและถูกทำลายไป การตรวจปัสสาวะจะพบค่า urobilinogen สูงขึ้น ในกรณี intravascular hemolysis จะตรวจพบฮีโมโกลบินในปัสสาวะซึ่งต้องแยกจากปัสสาวะเป็นเลือด หรือ myoglobinuria (ซึ่งไม่ทำให้พลาสมาเป็นสีแดงและไม่ทำให้ haptoglobin ลดลง) หากเป็นแบบเรื้อรังอาจตรวจพบ hemosiderin ในปัสสาวะ

5. การตรวจพิเศษอื่นๆ เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค แสดงใน **ตารางที่ 70.2**

การรักษา

ขึ้นกับโรคที่เป็นสาเหตุของการแตกทำลายเม็ดเลือดแดง

ตารางที่ 70.2 การตรวจพิเศษเพื่อการวินิจฉัยโรค hemolytic anemia[1]

โรค	การตรวจ
Autoimmune hemolytic anemia (AIHA)	Direct Coombs' test
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)	Flow cytometry สำหรับ CD55, CD59
	Ham's test (acidified serum lysis)
	Sucrose lysis test
G-6-PD deficiency anemia	Heinz body
	G-6-PD level
Thalassemia	Inclusion body (สำหรับ HbH)
	Hemoglobin typing
Hereditary spherocytosis (HS)	Osmotic fragility test
	Flow cytometry ร่วมกับการย้อมสี eosin-5'-maleimide (EMA)

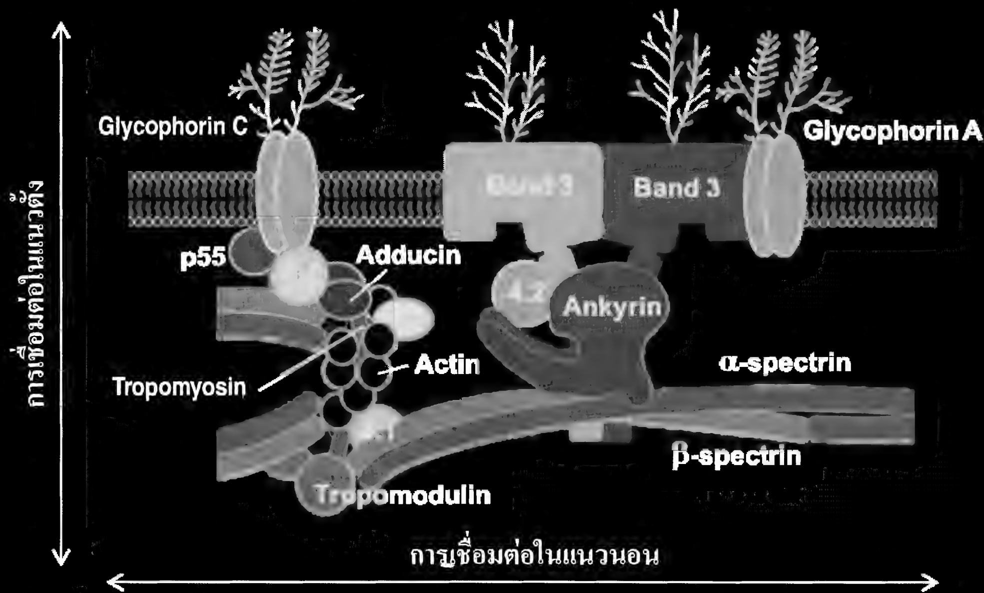
ความผิดปกติของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง[2-4]

เยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงประกอบด้วยชั้นคู่ของฟอสโฟไลปิด (phospholipid bilayer) และโปรตีน (membrane protein) ที่แทรกอยู่ โปรตีนดังกล่าวทำหน้าที่ยึดชั้นของฟอสโฟไลปิดไว้กับโปรตีนโครงสร้าง และบางชนิดทำหน้าที่เป็นทางผ่านของประจุ (ion channel) การเชื่อมต่อกันระหว่างโปรตีนมี 2 แนว (**ภาพที่ 70.1**) ได้แก่

1. การเชื่อมต่อในแนวตั้ง (vertical interaction) โปรตีนที่สำคัญ ได้แก่ ankyrin, band 3 และ protein 4.2 โดย ankyrin ทำหน้าที่ยึด band 3 บริเวณผิวเซลล์ไว้กับ spectrin ด้านใน โดยมี protein 4.2 เป็นตัวช่วย

2. การเชื่อมต่อในแนวนอน (horizontal interaction) ช่วยปกป้องอันตรายจาก shear stress โปรตีนที่สำคัญได้แก่ spectrin (alpha และ beta-chain), protein 4.1 และ actin

ความผิดปกติของโปรตีนที่เยื่อหุ้มเซลล์ส่วนใหญ่



ภาพที่ 70.1 การเชื่อมต่อกันระหว่างโปรตีนที่เยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง[2]

ตารางที่ 70.3 ความผิดปกติของโปรตีนที่เยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงและโรคที่พบ[2]

ความผิดปกติของโปรตีน	โรคที่พบ
Ankyrin	HS
Band 3	HS, SAO, HST*
Protein 4.2	HS
Alpha spectrin	HS, HE, HPP*
Beta spectrin	HS, HE, HPP*
Protein 4.1	HE
Glycophorin C	HE

*โรคที่พบขึ้นอยู่กับตำแหน่งของยีนที่เกิด mutation

HS, hereditary spherocytosis; HE, hereditary elliptocytosis; HPP, hereditary pyropoikilocytosis; SAO, Southeast Asian ovalocytosis; HST, hereditary stomatocytosis

ทำให้เม็ดเลือดแดงมีรูปร่างผิดปกติและแตกง่ายพบในโรคในตารางที่ 70.3

Hereditary Spherocytosis (HS)[2-4]

HS เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ส่วนใหญ่เป็นแบบ autosomal dominant มักเกิดจากความผิดปกติของการเชื่อมต่อระหว่างโปรตีนที่เยื่อหุ้มเซลล์ในแนวตั้งทำให้ชั้นฟอสโฟไลปิดบางส่วนหลุดออกไปเป็น lipid vesicle เม็ดเลือดแดงเปลี่ยนเป็นรูปร่างกลมและมีขนาดเล็กลง ทำให้ยืดหยุ่นได้น้อยลงและถูกม้ามจับทำลาย

การวินิจฉัย

ผู้ป่วยจะมีอาการซีดเล็กน้อยจนถึงรุนแรง อาการเป็นได้ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง มีอาการดีซ่าน ม้ามโต หรือพบนิ่วในถุงน้ำดีได้ รายที่เป็นรุนแรงมากอาจเกิด hy-

drops fetalis ตั้งแต่เป็นทารกในครรภ์ การตรวจ CBC พบ Hb ต่ำ MCV อาจต่ำ MCHC มักสูงกว่า 35 กรัม/ดล. และ RDW กว้าง การตรวจสเมียร์เลือดพบ spherocyte จำนวนมากร่วมกับ polychromasia ยืนยันการวินิจฉัยด้วย osmotic fragility test ผู้ป่วย HS ควรวินิจฉัยแยกโรคจาก AIHA ด้วยการตรวจ Direct Coombs' test ซึ่งจะให้ผลลบหากเป็น HS

Osmotic fragility (OF) test ทดสอบโดยนำเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยมาใส่ในน้ำเกลือที่มีความเข้มข้นเจือจางลงเรื่อยๆ พบว่า เม็ดเลือดแดงของผู้ป่วย HS จะแตกง่ายกว่าเม็ดเลือดแดงของคนปกติ (เริ่มแตกที่ 0.74% NaCl ในขณะที่เม็ดเลือดแดงของคนปกติจะเริ่มแตกที่ 0.45% NaCl)

การตรวจอื่นๆ ที่ช่วยในการวินิจฉัยโรค ได้แก่ osmotic gradient ektacytometry เป็นการตรวจวัดขนาดเม็ดเลือดแดงที่ยืดออก (deformity index) ใน osmolarity ต่างๆกัน ซึ่งพบว่าลดลง การวิเคราะห์โปรตีนด้วยวิธี electrophoresis การย้อมเม็ดเลือดแดงด้วย eosin-5′-maleimide (EMA) และตรวจด้วย flow cytometry สำหรับการตรวจความผิดปกติของยีนซึ่งมีความหลากหลาย และไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค มีเฉพาะในห้องปฏิบัติการอ้างอิงเท่านั้น

ผู้ที่เป็นพาหะของโรคนี้จะไม่มีอาการ และตรวจไม่พบ spherocyte จากสเมียร์เลือด การอุ่นเลือดที่อุณหภูมิ 37°ซ ก่อนตรวจ OF test จะช่วยเพิ่มความไวในการวินิจฉัยโรคได้

การรักษา

โดยทั่วไปเป็นการรักษาแบบประคับประคอง ได้แก่ การให้เลือด การให้โฟเลตเสริม การเฝ้าติดตามภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ได้แก่ นิ่วในถุงน้ำดี ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลัน (hemolytic crisis) ภาวะไม่สร้างเม็ดเลือดแดง (aplastic crisis) เมื่อมีการติดเชื้อ ภาวะธาตุเหล็กเกิน และภาวะ hypersplenism เป็นต้น

การตัดม้ามพิจารณาในรายที่มีอาการซีดรุนแรง จำเป็นต้องได้รับเลือดสม่ำเสมอ ม้ามโตมาก มีการเปลี่ยนแปลงของกระดูก หรือมีการเจริญเติบโตช้า นอกจากนี้ควรให้คำแนะนำทางพันธุกรรม

Hereditary Elliptocytosis (HE)[2, 4]

HE เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติของการเชื่อมต่อระหว่างโปรตีนที่เยื่อหุ้มเซลล์ในแนวนอน ทำให้ชั้นฟอสโฟลิปิดบางส่วนหลุดออกไปเป็น lipid vesicle เม็ดเลือดแดงเปลี่ยนเป็นรูปร่างรีและถูกม้ามจับทำลาย HE แบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ common HE, spherocytic HE, hereditary pyropoikilocytosis (HPP) และ Southeast Asian ovalocytosis (SAO)

การวินิจฉัย

ผู้ป่วยจะมีอาการซีดเล็กน้อยจนถึงรุนแรงเช่นเดียวกับ HS บางรายมีอาการรุนแรงจนอาจเกิด hydrops fetalis ตั้งแต่เป็นทารกในครรภ์ โดยเฉพาะใน HPP ซึ่งมีความผิดปกติของยีนเป็น homozygote หรือ compound heterozygote นอกจากนี้อาจพบ distal renal tubular acidosis ซึ่งสัมพันธ์กับ SAO ได้

การวินิจฉัยอาศัยการตรวจสเมียร์เลือดจากผู้ป่วยและบุคคลในครอบครัว ใน common HE พบ elliptocyte มากกว่าร้อยละ 30 ร่วมกับ polychromasia นอกจากนี้อาจพบ budding RBC fragmented RBC และ spherocyte ร่วมด้วย ใน spherocytic HE พบ spherocyte ร่วมกับ elliptocyte ใน HPP จะพบเซลล์เม็ดเลือดแดงผิดปกติทั้ง budding RBC, fragmented RBC และ spherocyte เป็นจำนวนมาก โดยมี elliptocyte เพียงเล็กน้อย และใน SAO จะพบ ovalocyte (ซึ่งมีรูปร่างรีค่อนข้างกลม) stomatocyte (ซึ่งมีช่องว่างตรงกลางเป็นแถบ) และ theta cell (ซึ่งมีช่องว่างตรงกลาง 2 ช่องกั้นด้วยแถบ) มากกว่าร้อยละ 25 การตรวจอื่นๆ เช่น osmotic gradient ektacytometry ซึ่งในบางรายพบ deformity index ลดลง การวิเคราะห์โปรตีนด้วยวิธี electrophoresis การตรวจ limited triptic digestion ของ spectrin และการตรวจความผิดปกติของยีนใช้ยืนยันการวินิจฉัย SAO ซึ่งจะพบ 27 bp deletion ของยีน anion exchanger 1 หรือ AE1 (band 3)

การรักษา

เช่นเดียวกับ HS

Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA)[5-7]

AIHA เป็นโรคที่มีเม็ดเลือดแดงแตกง่ายจากกลไกทางระบบภูมิคุ้มกัน กล่าวคือ ร่างกายสร้างออโตแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดแดงของตัวเองและถูกม้ามจับทำลาย AIHA สามารถแบ่งตามอุณหภูมิที่ออโตแอนติบอดีจับกับ

ตารางที่ 70.4 ชนิดของ autoimmune hemolytic anemia (AIHA)5

คุณสมบัติ	WAIHA	CAD	PCH
อุณหภูมิที่ทำปฏิกิริยา	37 °C	< 37 °c (ดีที่สุดที่ 4 °c)	< 37 °c (ดีที่สุดที่ 4 °c)
ชนิดของออโตแอนติบอดี	IgG ส่วนน้อยที่เป็น IgA, IgM	IgM (cold agglutinin)	IgG (Donath Landsteiner antibody)
ชนิดของแอนติเจน	หลายชนิด	I, i, Pr	P
ตำแหน่งที่มีการทำลายเม็ดเลือดแดง	นอกหลอดเลือด (ม้าม > ตับ)	นอกหลอดเลือด (ตับ > ม้าม)	ในหลอดเลือด
โรคร่วม	มะเร็งต่อมน้ำเหลือง	โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน การติดเชื้อ mycoplasma pneumonia และ infectious mononucleosis CLL, มะเร็งต่อมน้ำเหลือง	การติดเชื้อไวรัส และ ซิฟิลิส

WAIHA, warm type AIHA; CAD, cold agglutinin disease; PCH, paroxysmal cold hemoglobinuria; CLL, chronic lymphocytic leukemia

แอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดง ได้ 2 ชนิด ได้แก่ warm type AIHA และ cold type AIHA ซึ่งมีคุณสมบัติดัง **ตารางที่ 70.4**

การวินิจฉัย

ผู้ป่วย AIHA มาด้วยอาการซีดซึ่งจะเกิดเร็วหรือช้าขึ้นกับอัตราการทำลายเม็ดเลือดแดงและอัตราการสร้างเม็ดเลือดแดงใหม่ทดแทน อาจพบอาการเหลือง ม้ามโต ตับโต หรือไข้ร่วมด้วย หากพบต่อมน้ำเหลืองโตให้สงสัยโรค lymphoproliferative disorder ที่พบร่วมกัน ใน CAD มักมีอาการซีดเรื้อรัง และพบปลายมือปลายเท้ารวมทั้งจมูกและหูมีสีเขียวคล้ำเวลาสัมผัสอากาศเย็น (acrocyanosis)

การตรวจ CBC พบ Hb ต่ำ MCV ปกติหรืออาจสูงขึ้นจากภาวะ reticulocytosis RDW มักจะกว้าง การตรวจสเมียร์เลือดพบ spherocyte ร่วมกับ polychromasia อาจพบ autoagglutination ได้โดยเฉพาะใน CAD หากมี polychromasia น้อยหรือ reticulopenia แสดงว่ามีออโตแอนติบอดีต่อ erythroid precursor ร่วมด้วย หรือมีภาวะที่ทำให้ไขกระดูกทำงานลดลง เช่น การติดเชื้อ parvovirus หรือการขาดสารอาหาร เป็นต้น

Direct Coombs' test (DCT) เป็นการตรวจหาออโตแอนติบอดีชนิด IgG รวมทั้ง complement ชนิด C3d ที่จับกับแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดง (polyspecific) โดยการใส่แอนติบอดีต่อ IgG และ C3d เพื่อทำให้เม็ดเลือดแดงที่มี IgG และ C3d บนผิว เกาะกลุ่มกันมากขึ้น DCT ให้ผลบวกได้ใน AIHA ทั้ง warm type และ cold type อย่างไรก็ดีสามารถตรวจพบ DCT ให้ผลบวกได้ร้อยละ 0.01 ของผู้บริจาคเลือด ในทางตรงข้าม AIHA ที่มี IgG บนผิวเม็ดเลือดแดงน้อยกว่า 300-500 โมเลกุล DCT จะให้ผลลบ จำเป็นต้องใช้ flow cytometry ซึ่งไวกว่า กล่าวคือสามารถตรวจหา IgG บนผิวเม็ดเลือดแดงได้หากมี IgG มากกว่า 35 โมเลกุล

Indirect Coombs' test (ICT) เป็นการตรวจหาออโตแอนติบอดีในซีรั่มของผู้ป่วย โดยผสมเม็ดเลือดแดงของคนปกติกับซีรั่มของผู้ป่วย แล้วจึงใส่แอนติบอดีต่อ IgG หากเม็ดเลือดแดงสามารถเกาะกลุ่มกันแปลว่า ICT ให้ผลบวก ซึ่งพบได้ใน AIHA warm type เท่านั้นที่มี IgG จำนวนมาก และการที่มี alloantibodies (ที่เกิดจากการได้รับเลือดจากผู้อื่น) ในซีรั่มของผู้ป่วย สามารถแยกจากกันโดยทำ DCT ซึ่งจะให้ผลบวกหากเป็น AIHA เนื่องจากมี IgG ทั้งบนผิวเม็ดเลือดแดงและในซีรั่ม หากเป็น alloantibodies DCT จะให้ผลลบ เนื่องจากเป็น alloantibodies ต่อเม็ดเลือดแดงของผู้อื่น alloantibodies จึงไม่สามารถเกาะบนผิวเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยได้

ใน CAD สามารถยืนยันการวินิจฉัยด้วย cold agglutinin test โดยผสมซีรั่มผู้ป่วยกับ เม็ดเลือดแดงหมู่ O (O cells) และ เม็ดเลือดแดงหมู่ O ที่ถูกย่อยด้วย papain (P cells) หากพบการตกตะกอนของเซลล์ดังกล่าว ด้วยซีรั่มของผู้ป่วยที่เจือจางมากกว่า 1:64 ขึ้นไป (titer > 64) ถือว่าการทดสอบให้ผลบวก

การรักษา

เริ่มต้นด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ ได้แก่ prednisolone 1 มก./กก./วัน จนกว่า Hb > 10 กรัม/ดล. ในเวลาไม่เกิน 3-4 สัปดาห์ จากนั้นลดขนาดยา 10 มก. ทุกสัปดาห์ จนได้ prednisolone 20-30 มก./วัน จากนั้นค่อยๆ ลดขนาดยาช้าๆ 2.5-5 มก. ทุกเดือน หากสามารถลดขนาดยาเหลือ 5 มก./วัน เป็นเวลา 3-4 เดือน พิจารณาหยุดยา ได้การลดขนาดยาเร็วอาจทำให้โรคเป็นซ้ำได้[8] กรณีไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือต้องใช้ prednisolone สูงกว่า 15 มก./วันเพื่อรักษาระดับ Hb 9-10 กรัม/ดล. หรือทนผลข้างเคียงของยาไม่ได้ พิจารณาการรักษาอื่นๆ ได้แก่ azathioprine, cyclophosphamide, danazol, rituximab หรือการตัดม้าม

การรักษาประคับประคอง ได้แก่ การให้โฟเลตเสริม และการให้เลือดในรายที่มีอาการซีดรุนแรง หัวใจล้มเหลว กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง โดยใช้เลือดที่เข้ากันไม่ได้น้อยที่สุด (เลือกเลือดที่มีผล DCT ให้ผลบวกน้อยกว่าของผู้ป่วยเอง หรือที่เรียกว่า least incompatible blood) อย่างช้าๆ ในช่วงแรก และติดตามปฏิกิริยาจากการให้เลือดอย่างใกล้ชิด นอกจากนี้ควรพิจารณาให้แคลเซียม วิตามินดีเสริมในผู้ป่วยที่ได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์

ใน CAD อาการซีดมักเป็นเรื้อรังและไม่รุนแรง แนะนำให้หลีกเลี่ยงอากาศเย็น คอร์ติโคเตียรอยด์ การตัดม้ามให้ผลตอบสนองไม่ดี สำหรับ chlorambucil หรือ rituximab ให้ผลดีในผู้ป่วยบางราย ในกรณีที่สัมพันธ์กับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองการให้เคมีบำบัดจะทำให้ CAD ตอบสนองดีขึ้นด้วย

Drug-induced Immune Hemolytic Anemia[9]

ยาบางชนิดสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้เม็ดเลือดแดงแตกได้ แบ่งตามกลไกออกเป็น 4 แบบ (**ภาพที่ 70.2** และ**ตารางที่ 70.5**) ได้แก่

1. Hapten ยาทำหน้าที่เป็น hapten จับกับเม็ดเลือดแดง (drug adsorption) กระตุ้นให้เกิดแอนติบอดีต่อยาโดยตรง ทำให้ DCT เป็นบวก (IgG) ได้ ยืนยันโดยนำยา



ภาพที่ 70.2 กลไกของ drug-induced immune hemolytic anemia[9]

ตารางที่ 70.5 กลไกของ drug-induced immune hemolytic anemia[9]

	Hapten	Immune complex	Autoantibody	Non-immune protein adsorption
ยาที่พบ	Penicillin, cephalosporins, tetracycline, 6-MP	Quinidine, quinine, chlorpropamide, rifampicin, probenecid, amphotericin B, diclofenac	Cladribine, fludarabine, levodopa, methydopa, mefenamic acid, procainamide	Carboplatin, cefotetan, cephalothin, cisplatin, clavulanate, oxaliplatin, sulbactam, tazobactam
ชนิดของแอนติบอดี	IgG	IgG หรือ IgM	IgG	ไม่จำเพาะ
Direct Coombs' test	บวก (IgG)	บวก (C3d)	บวก (IgG)	บวก (IgG และ C3)
ขนาดของยา	สูง	ต่ำ	สูง	สูง
ตำแหน่งที่มีการทำลายเม็ดเลือดแดง	นอกหลอดเลือด (ม้าม > ตับ)	ในหลอดเลือด และภายนอกหลอดเลือด (ตับ > ม้าม)	นอกหลอดเลือด (ม้าม > ตับ)	ไม่ได้กล่าวไว้

มาจับกับเม็ดเลือดแดง (O cell) จากนั้นนำซีรั่มของผู้ป่วยมาตรวจ ICT กับเม็ดเลือดแดงที่เตรียมไว้ หากมีแอนติบอดีต่อยาจะให้ผลบวก ตัวอย่างยา เช่น penicillin

2. **Immune complex** ยาจับกับเม็ดเลือดแดง กระตุ้นให้เกิดแอนติบอดีต่อทั้งยาและเม็ดเลือดแดง และจะกระตุ้น complement ทำให้เกิดเม็ดเลือดแดงแตกภายในหลอดเลือดเป็นส่วนใหญ่ แต่ส่วนน้อยจะถูกทำลายที่ตับและม้าม ทำให้ DCT เป็นบวก (C3d) ได้ ตัวอย่างยา เช่น quinidine

3. **Autoantibody** ยากระตุ้นให้เกิดแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดแดงเป็นหลัก ทำให้ DCT เป็นบวก (IgG) รวมทั้ง ICT เป็นบวกได้โดยไม่ต้องมียา (drug-independent antibody) ซึ่งไม่สามารถแยกจาก primary warm type AIHA ได้ ตัวอย่างยา เช่น methyldopa, fludarabine เป็นต้น

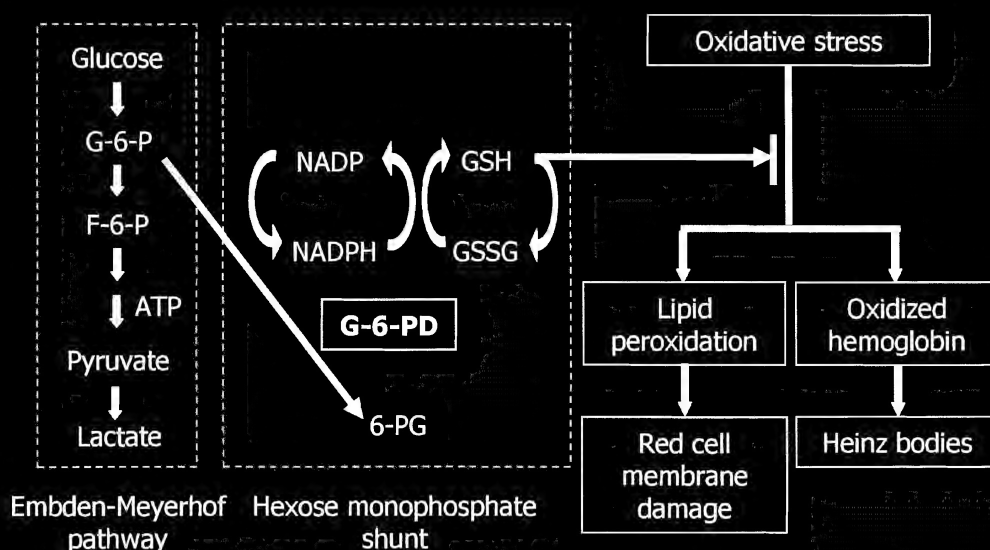
4. **Non-immune protein adsorption** ยาจับกับเม็ดเลือดแดง แล้วเกิดความผิดปกติของผิวเม็ดเลือดแดง ทำให้จับกับโปรตีนในพลาสมาหลายชนิด เช่น IgG, C3, albumin, fibrinogen เป็นต้น ปัจจุบันพบว่ากลไกนี้สามารถทำให้เกิดเม็ดเลือดแดงแตกได้เช่นกัน ตัวอย่างยา เช่น cephalothin, β-lactamase inhibitor, platinum เป็นต้น

G-6-PD Deficiency Anemia[10-14]

กลูโคสนอกจากจะมีความสำคัญในการสร้างพลังงาน (ผ่านทาง Embden-Meyerhof pathway) ให้แก่เนื้อเยื่อชนิดต่างๆ ของร่างกายแล้ว กลูโคสยังมีความสำคัญต่อการป้องกันภยันตรายจาก oxidative stress ที่เกิดขึ้นอยู่ตลอดเวลา โดยที่กลูโคสจะช่วยสร้าง reducing substance โดยใช้เอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) ใน Hexose monophosphate shunt ภาวะขาดหรือพร่องเอนไซม์ G-6-PD ทำให้มี reducing substance ไม่พอ ดังนั้นเมื่อเกิด oxidative stress เพียงเล็กน้อยจะทำให้เม็ดเลือดแดงแตกมากกว่าปกติ[10] **(ภาพที่ 70.3)**

ภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD เป็นโรคพันธุกรรมที่พบบ่อยในแถบประเทศที่มีความชุกของมาลาเรียสูง สำหรับประเทศไทยมีความชุกของโรคเท่ากับร้อยละ 5.1-9.4 โดยในชายเท่ากับร้อยละ 8-11 ส่วนในเพศหญิงเท่ากับร้อยละ 1.7-5.8

เอนไซม์ G-6-PD เป็นโปรตีนที่มีกรดอะมิโน 515 ตัวและมีขนาด 59,256 ดาลตัน โดยมียีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ G-6-PD อยู่บนแขนสั้นของโครโมโซม X (ตำแหน่ง Xq28) เมื่อเกิดความผิดปกติของยีนทำให้ระดับเอนไซม์ G-6-PD ลดลงหรือมีคุณภาพผิดปกติไป โดยผู้ชายที่เป็น hemizygote และผู้หญิงที่เป็น homozygote จะมีอาการ ส่วนผู้หญิงที่เป็น heterozygote จะเป็นพาหะซึ่งอาจพบเอนไซม์ปกติหรือต่ำก็ได้ ขึ้นอยู่กับสัดส่วนของโครโมโซม X ปกติที่ไม่ถูก inactivation ตามสมมติฐานของ Lyon (Lyonization)



ภาพที่ 70.3 กระบวนการใช้กลูโคสใน Embden-Meyerhof pathway และ hexose monophosphate shunt[10] (G-6-P, glucose-6-phosphate; G-6-PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase; 6-PG, 6-phosphogluconate; F-6-P, fructose-6-phosphate; GSH, reduced glutathione; GSSG, oxidized glutathione)

การวินิจฉัย

ความรุนแรงของอาการทางคลินิกขึ้นอยู่กับระดับของเอนไซม์ G-6-PD ที่เหลืออยู่และคุณภาพของเอนไซม์ G-6-PD ซึ่งมีความแตกต่างกันตามลักษณะความผิดปกติของยีน อาการทางคลินิกแบ่งได้ออกเป็น 3 แบบ ได้แก่

1. **Neonatal jaundice** ทารกเพศชายทุกรายที่มีอาการเหลืองตั้งแต่แรกคลอด นอกจากจะเกิดจากภาวะเลือดแม่และลูกไม่เข้ากัน และภาวะติดเชื้อแล้ว จำเป็นต้องตรวจหาภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD เสมอ

2. **Intermittent acute hemolytic crisis** เป็นชนิดที่พบมากที่สุดในประเทศไทย ในภาวะปกติผู้ป่วยจะไม่มีโลหิตจาง เนื่องจากระดับเอนไซม์ G-6-PD ยังเหลือพอที่จะขจัด oxidative stress ที่เกิดขึ้นได้ จนกระทั่งเมื่อเกิดติดเชื้อ ไข้สูง หรือการได้รับยาบางชนิดที่ทำให้เกิด oxidative stress อย่างมากเกินกว่าที่เอนไซม์ G-6-PD ที่เหลืออยู่จะช่วยได้ ส่งผลให้เม็ดเลือดแดงแตกทำลายในหลอดเลือด โดยผู้ป่วยจะมีอาการซีดลงอย่างรวดเร็วภายในเวลา 2-4 วันหลังมีไข้หรือได้รับยาที่เป็นสาเหตุ นอกจากนี้ยังมีอาการเหลือง ปัสสาวะสีดำคล้ายน้ำปลา เนื่องจากมีฮีโมโกลบินจำนวนมากจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง และถูกขับออกมาทางปัสสาวะ โดยฮีโมโกลบินจะเป็นพิษต่อไตโดยตรง ทำให้เกิดไตวายและปัสสาวะออกน้อยตามมา อาจมีอาการปวดท้องหรือปวดหลังร่วมด้วย

Favism เป็นภาวะที่เกิด acute hemolytic crisis หลังจากรับประทานถั่วปากอ้า (fava beans) ภายใน 5-24 ชม. ภาวะนี้ไม่ได้เกิดกับผู้ป่วยทุกราย ส่วนใหญ่เกิดกับ mutant G-6-PD ชนิด Mediterranean

3. **Hereditary nonspherocytic hemolytic anemia** เป็นชนิดของโรคที่มีอาการรุนแรงมากที่สุด เนื่องจากระดับเอนไซม์ G-6-PD เหลืออยู่น้อยมากไม่เพียงพอสำหรับขจัด oxidative stress ทำให้ผู้ป่วยมีอาการซีด เหลือง และม้ามโตตลอดเวลาตั้งแต่เด็กคล้ายกลุ่มโรค extravascular hemolytic anemia แต่ไม่พบ spherocyte จากการตรวจเสมียร์เลือด และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการตัดม้าม

การวินิจฉัยอาศัยอาการทางคลินิกข้างต้น ประวัติปัสสาวะสีน้ำปลามีเพียงร้อยละ 50 เท่านั้น การตรวจร่างกายพบซีด เหลือง ตับและม้ามไม่โต (ยกเว้นชนิด hereditary nonspherocytic hemolytic anemia)

การตรวจเสมียร์เลือดพบเม็ดเลือดแดงที่กำลังแตก เช่น eccentrocytes, hemoglobin-leakage cells หรือ ghost cells โดยทั่วไปกระบวนการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงหยุดได้เองภายในเวลาไม่เกิน 1 สัปดาห์

การตรวจ reticulocyte count พบค่าสูงขึ้น โดยเริ่มตั้งแต่วันที่ 5 และสูงสุดวันที่ 7-10

การตรวจย้อม Brilliant cresyl blue ซึ่งเป็น supravital stains จะพบ Heinz body ซึ่งเป็น oxidized hemoglobin ในเม็ดเลือดแดง

การตรวจเคมีเลือดพบ indirect hyperbilirubinemia และระดับ haptoglobin ลดลง

การตรวจระดับเอนไซม์ G-6-PD ยืนยันการวินิจฉัยโรค แต่ในช่วง acute hemolytic crisis อาจมีระดับเอนไซม์ G-6-PD สูงกว่าช่วงปกติ เนื่องจากเม็ดเลือดแดงอายุน้อยยังพอมีเอนไซม์ G-6-PD อยู่บ้าง (เนื่องจากยังไม่ได้ถูกใช้) มีสัดส่วนเพิ่มขึ้น จึงแนะนำให้ตรวจอีกครั้งประมาณ 2-3 เดือนหลังจากนี้

การรักษา

หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีผลต่อการแตกทำลายเม็ดเลือดแดง **(ตารางที่ 70.6)** หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาดังกล่าว ควรเริ่มในขนาดต่ำและติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด หากผู้ป่วยมีไข้ ควรเช็ดตัว ให้ยาลดไข้ และรักษาโรคติดเชื้อที่เป็นสาเหตุ

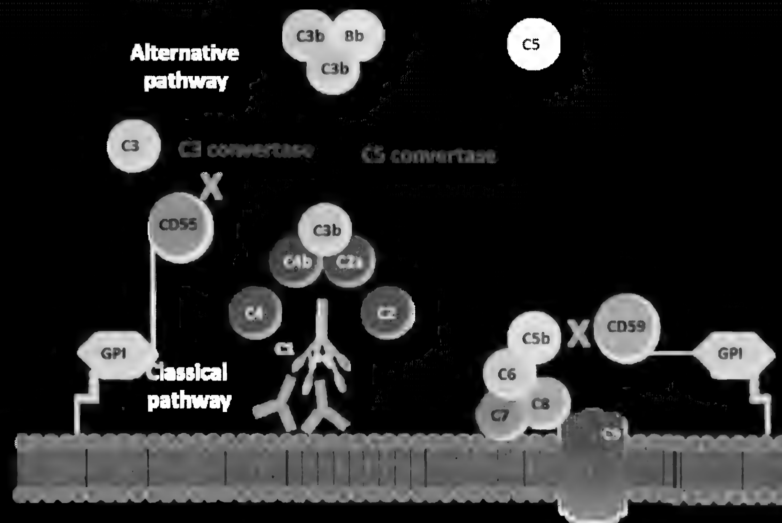
หากเกิดภาวะ acute hemolytic crisis ควรให้สารน้ำอย่างเพียงพอ ติดตามการทำงานของไตและระดับโพแทสเซียมอย่างใกล้ชิด ส่วนการให้เลือด พิจารณาให้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 5 กรัม/ดล. หรือมีอาการหัวใจวายหรืออาการทางสมองที่เกิดจากภาวะซีด และควรใช้เลือดใหม่เนื่องจากระดับเอนไซม์ G-6-PD ยังไม่ลดลงและไม่มีระดับโพแทสเซียมสูง

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)[15]

PNH เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของยีน phosphatidylinositol glycan complementation class A (PIG-A gene) แบบ acquired ทำให้สร้าง glycosylphosphatidylinositol (GPI) ได้ลดลง ทำให้โปรตีนซึ่งยึดเกาะกับผิวเซลล์โดย GPI (GPI-anchored protein) ที่ควบคุมการกระตุ้นระบบ complement ได้แก่ CD55 (decay-accelerating factor) และ CD59 (membrane inhibitor of reactive lysis) ลดลงด้วย ทำให้เม็ดเลือดแดงแตกง่าย

ตารางที่ 70.6 ยาที่ควรระวังในผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD[10, 11]

ยาที่ควรหลีกเลี่ยง	ยาที่สามารถใช้ได้ในขนาดรักษาตามปกติทั่วไป
ยาลดไข้แก้ปวด	
Acetanilid	Acetaminophen, acetophenetidin, aminopyrine, antipyrine, aspirin, p-aminosalicylic acid
ยาต้านมาลาเรีย	
Pamaquine, pentaquine, primaquine, quinocide	Chloroquine, quinacrine, quinine, primethamine, plasmoquine
ยากลุ่มซัลฟา	
Dapsone, sulfacetamide, sulfanilamide, sulfamethoxypyridazine, sulfapyridine	Sulfacytine, sulfadiazine, sulfamethoxazole, sulfamethoxypyridazine, sulfisoxazole, sulfaguanidine, sulfamerazine
ยาปฏิชีวนะ	
Furazolidone, nalidixic acid, nitrofurantoin, nitrofurazone	Chloramphenicol, isoniazid, pyrimethamine, streptomycin, trimethoprim
อื่น ๆ	
Glibenclamide, henna, isobutyl nitrate, methylene blue, naphthalene, neoarsphenamine, niridazole, phenazopyridine, phenylhydrazine, thiazolsulfone, toluidine blue, trinitrotoluene, urate oxidase	Antazoline, ascorbic acid, benzhexol, chlorguanidine, colchicine, dimercaprol, diphenylhydramine, L-dopa, menadione sodium bisulfate, menapthone, p-aminobenzoic acid, probenecid, procainamide, quinidine, tiaprofenic acid, tripelennamine, vitamin K



ภาพที่ 70.4 การกระตุ้น complement ซึ่งประกอบด้วย classical pathway และ alternative pathway ทำให้เกิดรูรั่วที่เยื่อหุ้มเซลล์และเม็ดเลือดแดงแตกในที่สุด โดยมี GPI-anchored protein ได้แก่ CD55 และ CD59 ทำหน้าที่ยับยั้ง complement[15]

เมื่อมีการกระตุ้น complement **(ภาพที่ 70.4)**

การวินิจฉัย

ลักษณะที่สำคัญ ประกอบด้วยเม็ดเลือดแดงแตกง่ายภายในหลอดเลือดแบบเรื้อรัง เม็ดเลือดต่ำ (cytopenia) และหลอดเลือดอุดตัน โดยผู้ป่วยจะมีอาการซีด เหลือง ปัสสาวะสีดำโดยมักเป็นช่วงเวลากลางคืน นอกจากนี้อาจมีอาการกลืนลำบากและกลืนเจ็บจากหลอดอาหารหดเกร็ง ปวดท้องจากลำไส้หดเกร็ง หรืออวัยวะเพศชายไม่แข็งตัว (erectile dysfunction) ซึ่งเป็นผลจากไนตริกออกไซด์ที่ลดลงเนื่องจากไปจับกับฮีโมโกลบินอิสระและถูกทำลายไป สำหรับหลอดเลือดอุดตันเป็นได้ทุกตำแหน่ง โดยเฉพาะ

ตารางที่ 70.7 การจำแนกชนิดของ PNH[15]

ชนิด	อาการ	PMNs ที่ไม่มี GPI-anchored protein โดยวิธี flow cytometry
Classical PNH	ผู้ป่วย PNH ที่มีอาการของ intravascular hemolysis ชัดเจน, reticulocytosis, และผลตรวจเคมีในเลือดสนับสนุน โดยไขกระดูกปกติ หรือพบเพียง erythroid hyperplasia	> ร้อยละ 50
PNH ร่วมกับโรคไขกระดูกล้มเหลวต่างๆ	ผู้ป่วยโรคไขกระดูกล้มเหลว (ได้แก่ AA, MDS, หรือ myelofibrosis ซึ่งอาจพบโครโมโซมผิดปกติที่จำเพาะกับโรคดังกล่าว) ที่ตรวจพบ PNH cell โดยอาการของ intravascular hemolysis ไม่ชัดเจน พบเพียงหลักฐานสนับสนุนจากผลตรวจเคมีในเลือด	ส่วนใหญ่ < ร้อยละ 10
Subclinical PNH	ผู้ป่วยโรคไขกระดูกล้มเหลวที่ตรวจพบ PNH cell โดยไม่พบหลักฐานของ intravascular hemolysis ใดๆ	< ร้อยละ 1

PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; AA, aplastic anemia; MDS, myelodysplastic syndrome; GPI, glycosylphosphatidylinositol

หลอดเลือดดำในท้อง หลอดเลือดดำในสมอง และหลอดเลือดดำที่ผิวหนัง

การตรวจความสมบูรณ์เม็ดเลือดพบ Hb ต่ำ อาจพบ MCV มักปกติหรือสูง แม้ว่าระดับธาตุเหล็กจะต่ำเนื่องจากมีการเสียเหล็กเรื้อรังทางปัสสาวะ (chronic intravascular hemolysis) อาจพบเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำได้ reticulocytosis (ยกเว้นในกรณีที่พบร่วมกับโรคไขกระดูกล้มเหลวชนิดต่างๆ) LDH สูงขึ้น haptoglobin ต่ำลง การตรวจปัสสาวะอาจพบ hemosiderinuria ยืนยันการวินิจฉัยด้วย HAM's test (acidified serum lysis) หรือ sucrose lysis test ซึ่งอาศัยหลักการที่เม็ดเลือดแดงแตกง่ายเมื่อมีการกระตุ้น complement เนื่องจากการตรวจทั้งสองนี้มีความจำเพาะต่ำและไม่ไวหากผู้ป่วยมี PNH cell น้อยกว่าร้อยละ 5 ปัจจุบันการตรวจด้วย flow cytometry สำหรับ CD 55 หรือ CD 59 จึงเป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัย PNH

การรักษา

อาการซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกง่ายภายในหลอด

ตารางที่ 70.8 สาเหตุของ fragmentation hemolytic anemia[16]

ตำแหน่ง	โรค	จำนวนเกล็ดเลือด
หัวใจ	ลิ้นหัวใจเทียม	ปกติ
	Patch, graft	
	รูรั่วรอบลิ้นหัวใจ (paraprosthetic หรือ paravalvular leak)	
Arteriovenous malformations	Kasabach-Merritt syndrome	ต่ำมาก
	Malignant hemangio-endothelioma	
Microangiopathic hemolytic anemia	TTP, HUS	ต่ำ
	ภาวะครรภ์เป็นพิษ (pre-eclampsia), HELLP	
	DIC	
	โรคมะเร็ง	ปกติหรือต่ำ
	Vasculitis	
	Renal cortical necrosis, glomerulonephritis	
	Malignant hypertension	

TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; HUS, hemolytic-uremic syndrome; HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count; DIC, disseminated intravascular coagulation

เลือดรักษาโดยการให้ prednisolone ขนาด 0.25-1 มก./กก./วัน แบบวันเว้นวันซึ่งให้ผลตอบสนองในผู้ป่วยบางราย แต่มีผลข้างเคียงสูงโดยเฉพาะการให้ยาในระยะยาว การรักษาอื่นๆ ได้แก่ androgen โดยให้เป็นยาเดี่ยวหรือร่วมกับ prednisolone โฟเลตเสริม ธาตุเหล็กทดแทนในกรณีที่ขาดธาตุเหล็กจากการสูญเสียธาตุเหล็กทางปัสสาวะ อย่างไรก็ดีธาตุเหล็กอาจกระตุ้นให้เม็ดเลือดแดงแตกได้มากขึ้น โดยเฉพาะรูปแบบยาฉีด การให้เลือดช่วยยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วย ทำให้เม็ดเลือดแดงแตกลดลงได้ สำหรับ eculizumab เป็นแอนติบอดีต่อ C5 ช่วยยับยั้งเม็ดเลือดแดงแตกได้แต่ต้องฉีดวัคซีนป้องกัน *Neisseria meningitidis* ก่อนให้ยาดังกล่าว

อาการหลอดเลือดอุดตัน พิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดตลอดชีวิต

PNH ที่พบร่วมกับโรคไขกระดูกล้มเหลวชนิดต่างๆ ให้พิจารณาปลูกถ่ายไขกระดูก หรือการรักษาตามแนวทางการรักษาของโรคนั้นๆ นอกจากนี้การปลูกถ่ายไขกระดูกยังมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดอุดตันเป็นซ้ำที่เสี่ยงต่อชีวิต และผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดแดงแตกง่ายที่จำเป็นต้องได้รับเลือดสม่ำเสมอ

Fragmentation Hemolytic Anemia[16]

ความผิดปกติของผนังหลอดเลือดหรือความผิดปกติของการไหลเวียนเลือดอาจทำให้เกิดเม็ดเลือดแดงแตกภายในหลอดเลือดได้ ซึ่งอาการซีดมีความรุนแรงแตกต่างกัน นอกจากนี้ยังอาจพบเกล็ดเลือดต่ำร่วมด้วย โรคที่เป็นสาเหตุดังแสดงใน **ตารางที่ 70.8**

เอกสารอ้างอิง

1. Mean RT Jr, Glader B. Anemia: General considerations. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT Jr, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009: 797-806.
2. Gordon-Smith E. Hereditary disorders of the red cell membrane. In: Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham E, editors. Postgraduate Hematology, 5th ed. Massachusetts: Blackwell; 2005: 119-32.)
3. Bolton-Maggs PH, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P, King MJ. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Br J Haematol 2004;126:455-74.
4. An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. Br J Haematol 2008;141:367-75.
5. Gordon-Smith E, March J. Acquired haemolytic anemias. In: Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham E, editors. Postgraduate Hematology, 5th ed. Massachusetts: Blackwell; 2005:151-68.
6. Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemia in adults. Blood 2010;116:1831-8.
7. Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. Blood Review 2012;26:107-15.
8. Dussadee K, Taka O, Thedsawad A, Wanachiwanawin W. Incidence and risk factors of relapses in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. J Med Assoc Thai 2010;93 Suppl 1:S165-70.
9. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. Blood Review 2010;143-50.
10. Glader B. Hereditary hemolytic anemias due to red blood cell enzyme disorders. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means Jr RT, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009: 933-55.
11. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. Blood 2008;111:16-24.
12. Ratrisawadi V, Horpaopan S, Chotigeat U, et al. Neonatal screening program in Rajavithi Hospital, Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1999;30 Suppl 2:28-32.
13. Buchachart K, Krudsood S, Singhasivanon P, et al. Effect of primaquine standard dose (15 mg/day for 14 days) in the treatment of vivax malaria patients in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2001;32:720-6.
14. Nuchprayoon I, Sanpavat S, Nuchprayoon S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Thailand: G6PD Viangchan (871G N A) is the most common deficiency variant in the Thai population. Human Mutat 2002;19:185.
15. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2005;106: 3699-709.
16. Gordon-Smith E, Marsh J. Acquired haemolytic anaemias. In: Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham E, editors. Postgraduate Hematology, 5th ed. Massachusetts: Blackwell; 2005: 151-68.

71 Thalassemia

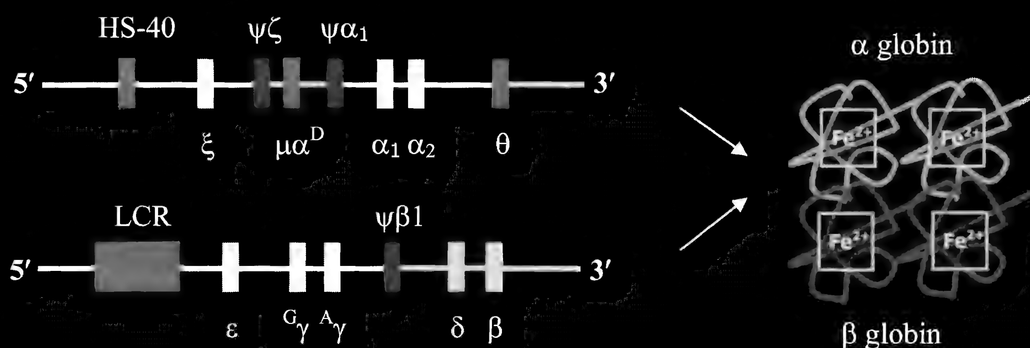
ธีระ ฤชุตระกูล
เอกพล อัจฉริยะประสิทธิ์

บทนำ[1,2]

- การนำออกซิเจนไปสู่อวัยวะต่างๆ ของร่างกายอาศัยฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ในเม็ดเลือดแดงเป็นตัวจับออกซิเจน 1 โมเลกุลของฮีโมโกลบินประกอบด้วยฮีม (heme) 4 โมเลกุลที่มี ferrous (Fe^{2+}) เป็นแกนกลาง และสายโกลบิน (globin) 4 สาย ได้แก่
  - **α-cluster globin 2 สาย** ประกอบด้วย α หรือ ζ globin มียีนอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 16 (**ภาพที่ 71.1**) โดยที่ ζ globin เป็นโกลบินที่สร้างขึ้นในระยะตัวอ่อนช่วง 8 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์ ส่วน α globin เป็นโกลบินหลักที่เริ่มสร้างตั้งแต่เป็นตัวอ่อนจนคลอดและเป็นผู้ใหญ่
  - **β-cluster globin 2 สาย** ประกอบด้วย β, δ, γ หรือ ε globin มียีนอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 11 (**ภาพที่ 71.1**) โดยที่ ε globin เป็นโกลบินที่สร้างขึ้นในระยะตัวอ่อนช่วง 8 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์ γ globin เป็นโกลบินที่สร้างขึ้นหลังอายุครรภ์ 6 สัปดาห์และเป็นโกลบินที่มีมากที่สุดของทารกในครรภ์จนกระทั่งคลอดจากนั้นลดลงอย่างรวดเร็วภายในเวลา 6 เดือนหลังคลอด δ globin เริ่มสร้างหลังอายุครรภ์ 30 สัปดาห์จนเป็นผู้ใหญ่ซึ่งพบได้ตลอดเวลาในปริมาณน้อยๆ และ β globin เริ่มสร้างในปริมาณน้อยๆ ตั้งแต่เป็นตัวอ่อนและมากขึ้นเป็นโกลบินหลักเมื่อทารกอายุ 6 เดือนขึ้นไป
- ชนิดของฮีโมโกลบินมีความแตกต่างกันตามชนิดของโกลบินดัง **ตารางที่ 71.1**

กลไกการเกิดโรค[1,2]

- เริ่มจากความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสร้างโกลบินทำให้การสร้างโกลบินลดลง (เรียกว่า thalassemia) หรือมีคุณภาพผิดปกติ (เรียกว่า hemoglobinopathy)
- ความไม่สมดุลระหว่างโกลบินทั้ง 2 กลุ่ม (α-cluster และ β-cluster globin) ทำให้เกิดการรวมตัวกันของโกลบินในกลุ่มเดียวกันที่เหลืออยู่ เกิดฮีโมโกลบินที่ไม่เสถียร ทำให้เม็ดเลือดแดงที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติเหล่านี้ถูกทำลายก่อนเวลาอันควร
- กลุ่มโรค α-thalassemia ส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติของยีนแบบ deletion ทำให้สร้าง α globin ลดลง โกลบินที่เหลืออยู่จึงรวมตัวกันเป็น Hb Barts (γ_4) และ Hb H (β_4) ซึ่งไม่เสถียร เกิดการตกตะกอนในเม็ดเลือดแดง ทำให้เม็ดเลือดแดงถูกทำลายในตับและม้าม (extravascular hemolysis)
- กลุ่มโรค β-thalassemia ส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติของยีนแบบ point mutation ทำให้สร้าง β globin ลดลงส่งผลให้ α globin ที่มากเกินเกิดการตกตะกอนในเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนแล้วถูกทำลายในไขกระดูก (ineffective erythropoiesis) หรือตกตะกอนในเม็ดเลือดแดงตัวเต็มวัยแล้วถูกทำลายในตับและม้าม (extravascular hemolysis)
- การสร้างโกลบินที่ลดลงร่วมกับการถูกทำลายของเม็ดเลือดแดง ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะโลหิตจาง unconjugated bilirubin ซึ่งเป็นผลลัพธ์จากการทำลายฮีมมีปริมาณมากขึ้น



ภาพที่ 71.1 ยีนที่ควบคุมการสร้าง α-cluster globin (รูปบน) และ β-cluster globin (รูปล่าง)

ตารางที่ 71.1 ชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบินในคนอายุต่างๆ กัน[1,2]

ชนิดของ ฮีโมโกลบิน	ชนิดของ α และ β-cluster globin	ปริมาณ
ทารกในครรภ์		
Gower 1	$\zeta_2\varepsilon_2$	พบในช่วง 8 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์
Gower 2	$\alpha_2\varepsilon_2$	พบในช่วง 8 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์
Portland	$\zeta_2\gamma_2$	พบในช่วง 8 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์ ยกเว้นใน Bart's Hydrops fetalis ยังคงพบฮีโมโกลบินชนิดนี้ได้ตลอด
F	$\alpha_2\gamma_2$	พบเป็นส่วนใหญ่หลังอายุครรภ์ 6 สัปดาห์ แต่ลดลงอย่างมากหลังคลอด
A	$\alpha_2\beta_2$	เริ่มพบเมื่ออายุครรภ์ 8 สัปดาห์ ค่อยๆ เพิ่มขึ้นแต่ไม่เกินร้อยละ 10
เด็กแรกคลอดจนถึง 6 เดือน		
A	$\alpha_2\beta_2$	ค่อยๆ เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จนเท่าผู้ใหญ่เมื่ออายุ 6 เดือน
A2	$\alpha_2\delta_2$	พบได้ไม่เกินร้อยละ 3.5 ตั้งแต่หลังคลอด
F	$\alpha_2\gamma_2$	ค่อยๆ ลดลงเรื่อยๆ จนเท่าผู้ใหญ่เมื่ออายุ 6 เดือน
ผู้ใหญ่		
A	$\alpha_2\beta_2$	ร้อยละ 95
A2	$\alpha_2\delta_2$	น้อยกว่าร้อยละ 3.5
F	$\alpha_2\gamma_2$	น้อยกว่าร้อยละ 1

ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะดีซ่าน มีอาการตาและตัวเหลือง โดยตับสามารถเปลี่ยน unconjugated bilirubin เป็น conjugated bilirubin และเปลี่ยนเป็น urobilinogen ขับออกทางปัสสาวะในที่สุด ทำให้ผู้ป่วยมีปัสสาวะสีเหลืองเข้มขึ้น

- เมื่อเกิดภาวะโลหิตจาง ร่างกายต้องชดเชยด้วยการเพิ่มการสร้างเม็ดเลือด เช่น ไขกระดูกมีการขยายตัวมากขึ้น ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในรูปร่างของกระดูกซึ่งมักพบกับกระดูกที่เป็นแผ่น (flat bone) เช่น กะโหลกศีรษะ ทำให้รูปหน้าเปลี่ยนแปลง โหนกแก้มสูงขึ้น ดั้งจมูกยุบลง และฟันยื่น (thalassemic facies)
- ตับและม้ามซึ่งเคยเป็นอวัยวะที่เคยสร้างเม็ดเลือดครั้งที่เป็นทารกในครรภ์จะกลับมาช่วยสร้างเม็ดเลือด ทำให้ตับและม้ามมีขนาดโตขึ้น
- สรุปกลไกการเกิดโรคได้ดัง**ภาพที่ 71.2**

การวินิจฉัย[1,2]

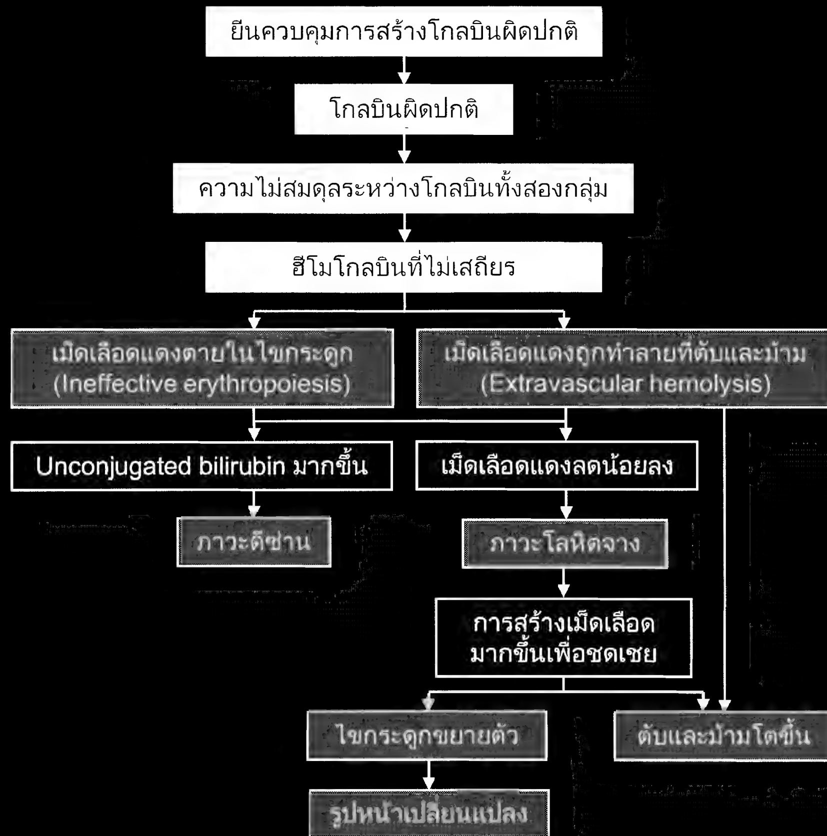
- อาศัยลักษณะทางคลินิก, การตรวจ CBC, hemoglobin typing และลักษณะความผิดปกติของยีน
- ลักษณะทางคลินิกแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม คือ

1. Bart's hydrops fetalis เป็นกลุ่มที่มีอาการซีดรุนแรง เหลือง ตับและม้ามโตมาก เสียชีวิตตั้งแต่เป็นทารกในครรภ์ และส่งผลต่อมารดาทำให้เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ

2. Thalassemia major เป็นกลุ่มที่มีอาการซีดรุนแรง เหลือง ตับและม้ามโตมาก มาตั้งแต่เด็ก เนื่องจากซีดรุนแรงทำให้การเจริญเติบโตไม่สมวัย มีการเปลี่ยนแปลงของรูปหน้า และไม่มี secondary sex characteristics ผู้ป่วยมักต้องได้รับเลือดเป็นประจำ ชนิดของโรคในกลุ่มนี้ได้แก่ homozygous β thalassemia และ Hb E / β-thalassemia

3. Thalassemia intermedia เป็นกลุ่มที่มีอาการซีดไม่รุนแรงหรือมีอาการเป็นครั้งคราว ได้แก่ Hb H disease, Hb H/Constant Spring (CS) disease, AE Bart's disease, EF Bart's disease และ homozygous Hb CS ลักษณะที่สำคัญของผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ จะซีดลงอย่างรวดเร็วภายในเวลาเป็นวันหลังจากที่มีไข้สูง ร่วมกับเหลือง ตับและม้ามโตขึ้น โดยที่ในภาวะปกติอาจจะไม่เหลืองและไม่พบตับม้ามโตได้ ผู้ป่วยมักมีการเจริญเติบโตสมวัย ได้รับเลือดเฉพาะเวลาที่มีอาการซีดลงเท่านั้น

4. Thalassemia minor เป็นกลุ่มที่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียซึ่งไม่มีอาการผิดปกติแต่อย่างใด ระดับฮีโมโกลบินปกติหรือต่ำลงเล็กน้อย ไม่ต้องรับการรักษาแต่



ภาพที่ 71.2 กลไกการเกิดโรค thalassemia

จำเป็นต้องได้รับคำแนะนำทางพันธุศาสตร์เพื่อวางแผนเรื่องการมีบุตร

ข้อสังเกต

- ผู้ที่เป็น homozygous Hb E จะไม่มีอาการผิดปกติ กล่าวคือ ไม่ซีด ไม่เหลือง ตับและม้ามไม่โต เนื่องจาก Hb E สามารถทำงานได้เช่นเดียวกับ Hb A
- ผู้ป่วย homozygous Hb CS ถือว่าเป็นโรค แต่มีความรุนแรงน้อย ผู้ป่วยมีซีดเล็กน้อย เหลืองและม้ามโตเล็กน้อย
- ผู้ป่วย Hb E/β thalassemia มีอาการแตกต่างกันมาก บางรายมีอาการซีดเล็กน้อยและไม่เคยมาพบแพทย์
- ในขณะที่ Hb H disease บางรายมีอาการซีดรุนแรงได้[3] ทั้งนี้ขึ้นกับความผิดปกติของยีนเป็นหลัก
- ผู้ที่เป็นพาหะชนิด α-thalassemia 1 (--/αα) และ homozygous α-thalassemia 2 (-α/-α) ไม่สามารถแยกจากกันได้ด้วยการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน แต่หากเป็น α-thalassemia 1 จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรค Bart's hydrops fetalis จึงควรตรวจวิเคราะห์หาความผิดปกติของยีนต่อไป
- Hb E trait ที่มี Hb E น้อยกว่าร้อยละ 25 (ปกติมี Hb E ร้อยละ 25-30) อาจจะเกิดจากมีพาหะชนิด α-thalassemia 1 (--/αα) ปน ควรตรวจหาความผิดปกติของยีนต่อไป

ภาวะแทรกซ้อน[4]

- ***ภาวะเหล็กเกิน* (secondary hemochromatosis)** พบในผู้ป่วยที่ซีดมากและต้องได้รับเลือดปริมาณมากเป็นประจำ เหล็กที่เกินจะสะสมในหัวใจ ตับ และต่อมไร้ท่อ ได้แก่ ตับอ่อน ลูกอัณฑะ รังไข่ ต่อมไทรอยด์ ฯลฯ ทำให้มีหัวใจล้มเหลว ตับแข็ง เบาหวาน ไม่มีประจำเดือน กระดูกพรุน ไทรอยด์ต่ำ เป็นต้น
- **นิ่วในถุงน้ำดี** มีอุบัติการณ์สูงกว่าคนปกติทั่วไป ทั้งนี้เกิดจากมีการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงที่มากขึ้น หากมีนิ่วในถุงน้ำดีให้พิจาณาผ่าตัดตามข้อบ่งชี้
- **หลอดเลือดดำในปอดอุดตัน** พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้ามไปแล้ว เชื่อว่าเกิดจากการที่มีความดันหลอดเลือดปอดสูงร่วมกับเกล็ดเลือดสูงขึ้นหลังตัดม้าม จากการตรวจศพพบลักษณะลิ่มเลือดขนาดเล็กอุดตันในหลอดเลือดดำขนาดเล็กของปอด

ตารางที่ 71.2 สรุปอาการทางคลินิก, CBC และ hemoglobin typing[1,2]

ชนิด	ยีน	อาการ	Hb (กรัม/ดล.)	MCV (fL)	MCH (pg)	Hb Typing
กลุ่มโรค α-thalassemia						
Bart's Hydrops fetalis	--/--	เสียชีวิตในครรภ์หรือเมื่อคลอด	-	-	-	Bart's > 80%
Hb H disease	--/-α	ซีดปานกลาง	<10	<80	<27	A_2ABart's H
Hb H with CS disease	--/$\alpha^{CS}\alpha$	ซีดปานกลาง	<10	~80	<27	A_2ABart's H CS
Homozygous Hb CS	$\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$	ซีดเล็กน้อยถึงปานกลาง	<10	>80	<27	A_2ACS; CS 4-5%
α-thalassemia 1 trait	--/αα	ไม่มี	>10	<80	<27	A_2A
α-thalassemia 2 trait	-α/αα	ไม่มี	>10	>80	<27 หรือปกติ	A_2A A_2 2-3.5%
Hb CS trait	$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$	ไม่มี	>10	>80	<27 หรือปกติ	A_2ACS; CS 1-2%
กลุ่มโรค β-thalassemia						
Homozygous β-thalassemia	β^0/β^0 หรือ β^+/β^+	ซีดรุนแรง	<10	<80	<27	A_2F หรือ A_2FA
Hb E / β-thalassemia	β^E/β^0 หรือ β^E/β^+	ซีดปานกลางถึงรุนแรง	<10	<80	<27	EF หรือ EFA
Homozygous Hb E	β^E/β^E	ไม่มี	>10	<80	<27	EE E >80%
β-thalassemia trait	β^0/β	ไม่มี	>10	<80	<27	A_2A A_2 >3.5%
Hb E trait	β^E/β	ไม่มี	>10	<80 หรือปกติ	<27 หรือปกติ	EA E 25-35%
α และ β-thalassemia interaction						
AE Bart's disease	--/α β^E/β	ซีดปานกลาง	<10	<80	<27	AE Bart's
AE Bart's with CS disease	--/$\alpha^{CS}\alpha$ β^E/β	ซีดปานกลาง	<10	<80	<27	CS AE Bart's
EF Bart's disease	--/α β^E/β^E หรือ β^E/β^0	ซีดปานกลาง	<10	<80	<27	EF(A) Bart's
EF Bart's with CS disease	--/$\alpha^{CS}\alpha$ β^E/β^E หรือ β^E/β^0	ซีดปานกลาง	<10	<80	<27	CS EF(A) Bart's

- **การติดเชื้อ** ผู้ป่วยจะติดเชื้อง่ายกว่าคนปกติทั่วไป หากได้รับการตัดม้ามจะติดเชื้อง่ายและรุนแรงมากขึ้น โดยเฉพาะเชื้อในกลุ่ม encapsulated bacteria นอกจากนี้จะพบโรคติดเชื้อจากการให้เลือด ได้แก่ HIV ไวรัสตับอักเสบบีและซี เป็นต้น หรือการติดเชื้อ *Pythium insidiosum* ซึ่งทำให้เกิดหลอดเลือดแดงอุดตัน โดยเริ่มจากแผลที่ขา จากนั้นลุกลามขึ้นมาตามหลอดเลือดแดงที่ขาและเอออร์ตา ซึ่งให้การรักษาโดยวิธีผ่าตัด การให้วัคซีนและยาต้านเชื้อรา
- **การสร้างเม็ดเลือดแดงนอกไขกระดูก (extramedullary hemopoiesis)** เพื่อตอบสนองต่อภาวะซีด หากเป็นก้อนที่อยู่บริเวณใกล้เคียงระบบประสาทส่วนกลาง อาจทำให้เกิดอาการจากการกดเบียดไขสันหลังหรืออาการชักได้ การรักษา ได้แก่ การให้เลือดอย่างพอเพียง การฉายรังสีขนาดต่ำ และการให้ hydroxyurea
- **Autoimmune hemolytic anemia (AIHA)** คือภาวะที่ร่างกายสร้างภูมิต้านทานต่อเม็ดเลือดแดงตนเองและเกิดการทำลายเม็ดเลือดแดงมากขึ้น เชื่อว่าเกิดจากการเปลี่ยนแปลงชนิดของฟอสโฟไลปิดบนผิวเม็ดเลือดแดง
- **Hypersplenism** คือ ภาวะที่มีการทำลายเม็ดเลือดทั้งสามชนิดในม้ามมากขึ้น ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับเลือด

ตารางที่ 71.3 ชนิดของความผิดปกติของยีนในโรคธาลัสซีเมีย[5]

ชนิด	ความผิดปกติของยีนที่พบ	
α-thalassemia 1	SEA deletion	THAI deletion
α-thalassemia 2	3.7 kb deletion	4.2 kb deletion
Hb CS	Codon 142 TAA-CAA	
β^0-thalassemia	Initiation codon (ATG-AGG)	IVSI-1 (G-T)
	Codon 8/9 (+G)	IVSI-1 (G-A)
	Codon 14/15 (+G)	Codon 35 (TAC-TAA)
	Codon 15 (-T)	Codon 43 (GAG-TAG)
	Condon 27/28 (+C)	105 bp deletion
	Codon 41 (-C)	619 bp deletion
	Codon 41/42 (-TTCT)	3485 bp deletion
	Codon 71/72 (+T)	12.5 kb deletion
	Codon 71/72 (+A)	45 kb deletion
	Codon 95 (+A)	Asian india inversion
	Codon 123-125 (-ACCCCACC)	
β^+-thalassemia	-28 (TAAA-TAGA)	Codon 19 (AAC-AGC)
	-31 (GCAT-GCGT)	Codon 126 (GTG-GGG)
	-86 (CACCC-CACCG)	Codon 15 (TGG-TAG)
	-87 (CACCC-CACAC)	Codon 17 (AAG-TAG)
	+1 (A-C)	Codon 26 (GAG-TAG)
	IVSI-5 (G-C)	Poly A (AATAAA-AATAGA)
	IVSII#654 (C-T)	
Hb E	Codon 26 (GAG-AAG)	

บ่อยขึ้น ซึ่งต้องแยกจาก AIHA

- **แผลเรื้อรังที่ขา** โดยเฉพาะบริเวณ medial และ lateral malleolus ไม่ทราบกลไกการเกิดที่แน่ชัด

การรักษา[4]

1. การให้คำแนะนำเรื่องการดูแลสุขภาพโดยทั่วไป ได้แก่ การออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอตามกำลังที่สามารถทำได้ การรับประทานอาหารให้ครบ 5 หมู่ แต่หลีกเลี่ยงอาหารที่มีธาตุเหล็กสูง เช่น ตับ เครื่องในสัตว์ เป็นต้น

2. การให้ folic acid ในขนาด 5 มก./วัน

3. การให้เลือด

เลือดที่ใช้ ได้แก่ leukocyte-poor packed red cell ที่ผ่านการตรวจสอบโรคติดเชื้อต่างๆ ตามมาตรฐานของงานบริการโลหิต โดยให้ไม่เกินครั้งละ 2 ถุง ให้ยาขับปัสสาวะก่อนให้เลือดและติดตามวัดความดันโลหิตเป็นระยะเพื่อป้องกันภาวะ hypertension convulsion cerebral hemorrhage เป้าหมายในการให้เลือด มี 2 แบบ คือ

- การให้เลือดมากพอที่จะระงับการสร้างเม็ดเลือดได้ (hypertransfusion) โดยให้เลือดทุก 2-4 สัปดาห์ เพื่อรักษาระดับฮีโมโกลบินก่อนให้เลือดไม่น้อยกว่า 10 กรัม/ดล. ใช้ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีอาการรุนแรง เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถมีการเจริญเติบโตเป็นปกติ กระดูกใบหน้าไม่เปลี่ยนแปลง ม้ามไม่โตขึ้น มักเริ่มทำตั้งแต่ผู้ป่วยมีอายุน้อย กระดูกยังไม่ปิดและมีโอกาสเจริญเติบโตได้เช่นเด็กปกติ แต่การรักษาวิธีนี้จำเป็นต้องให้ยาขับเหล็กร่วมด้วยเสมอ มิฉะนั้นผู้ป่วยจะเสียชีวิตจากภาวะเหล็กเกิน
- การให้เลือดแบบประคับประคอง เมื่อผู้ป่วยมีอาการจากภาวะซีดหรือเมื่อระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 5 กรัม/ดล. ใช้ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีอาการไม่รุนแรง หรือผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงแต่ไม่สามารถรับเลือดแบบ hypertransfusion หรือไม่สามารถใช้ยาขับเหล็กได้

4. การให้ยาขับเหล็ก มีข้อบ่งชี้ คือ

- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการให้เลือดแบบ

hypertransfusion นานกว่า 1 ปี

- ผู้ป่วยที่มีระดับ ferritin สูงมากกว่า 1,000 นก./มล.

ปัจจุบันในประเทศไทยมียาขับเหล็ก 3 ชนิด ได้แก่

Desferrioxamine (Desferal®) เป็นยาขับเหล็กชนิดแรกที่มีใช้ ยาบรรจุเป็นน้ำขวดละ 500 มก. ขนาดที่ใช้ 20-50 มก./กก./วัน ผสมกับน้ำกลั่นสำหรับฉีดเข้าเส้น 2.5-5 มล./ยา 500 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังโดยใช้เครื่องสำหรับฉีดยา (infusion pump) อย่างช้าๆเป็นเวลา 8-12 ชม. ต่อวัน จำนวน 5-7 วันต่อสัปดาห์ ผลข้างเคียงที่พบได้ คือ ผื่นในตำแหน่งที่ฉีดยา การมองเห็นผิดปกติ การได้ยินลดลง การเจริญเติบโตช้า

Deferiprone (Kelfer® และ GPO-L-One®) เป็นยากิน เม็ดละ 250 และ 500 มก. ขนาดที่ใช้ 50-100 มก./กก./วัน รับประทานวันละ 3 ครั้ง ราคาไม่แพง แต่มีผลข้างเคียงที่พบได้คือ เม็ดเลือดขาวต่ำ (agranulocytosis) ตับอักเสบ คลื่นไส้อาเจียน ปวดข้อ ขาดธาตุสังกะสี

Deferasirox (Exjade®) เป็นยากิน เม็ดละ 250 มก. ขนาดที่ใช้ 20-30 มก./กก./วัน ละลายในน้ำ รับประทานวันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหาร ผลข้างเคียงที่พบได้ คือ คลื่นไส้อาเจียน ผื่น ตับอักเสบ การทำงานของไตลดลง

5. การตัดม้าม มีข้อบ่งชี้คือ

- ม้ามโตมากจนเกิดอาการกดเบียด (มากกว่า 6 ซม. หรืออยู่ระดับสะดือ)
- อัตราการให้เลือดเพิ่มขึ้น (มากกว่า 250 มล./กก./ปี)
- ภาวะ hypersplenism

ผู้ป่วยควรได้รับ pneumococcal vaccine ก่อนตัดม้ามอย่างน้อย 2 สัปดาห์ หลีกเลี่ยงการตัดม้ามในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 5 ปี ผู้ป่วยหลังตัดม้ามควรได้รับ penicillin (250 มก.) 1 เม็ดวันละ 2 ครั้งอย่างน้อย 5 ปี และแอสไพรินขนาดต่ำในกรณีระดับเกล็ดเลือดมากกว่า 800,000 ตัว/ลบ.มม.

การป้องกัน[5,6]

คู่สามีภรรยาที่วางแผนจะมีบุตรและหญิงตั้งครรภ์ควรได้รับการตรวจคัดกรองพาหะโรคธาลัสเมีย (**ตารางที่ 71.4**) หากผลตรวจคัดกรองเป็นบวกควรยืนยันด้วยการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินและการตรวจหาความผิดปกติของยีนต่อไป (**ตารางที่ 71.2** และ **71.3**)

ในกรณีคู่สามีภรรยาเสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง อันได้แก่ Hb Bart's hydrops fetalis, homozygous β-thalassemia และ Hb E/β-thalassemia หรือในกรณีที่เคยมีบุตรเป็นโรค Hb H ที่มีอาการรุนแรง ควร

ตารางที่ 71.4 การตรวจคัดกรองพาหะของโรคธาลัสซีเมีย

การทดสอบ	ผลบวก	ผลลบ
Osmotic fragility	ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย พาหะชนิด α-thalassemia 1 พาหะชนิด α-thalassemia 2 บางราย พาหะชนิด β^0- thalassemia และ β^+- thalassemia ผู้ป่วยโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก ผู้ป่วยโรคตับบางราย (มี target cell)	คนปกติ พาหะชนิด α-thalassemia 2 พาหะชนิด Hb CS
การตรวจดัชนีเม็ดเลือดแดง	MCV < 80 fL และ/หรือ MCH < 27 pg ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย พาหะชนิด α-thalassemia 1 พาหะชนิด α-thalassemia 2 บางราย พาหะชนิด β^0- thalassemia และ β^+- thalassemia ผู้ป่วยโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก พาหะชนิด Hb E บางราย	MCV > 80 fL และ MCH > 27 pg คนปกติ พาหะชนิด α-thalassemia 2 พาหะชนิด Hb CS พาหะชนิด Hb E
DCIP precipitation	ผู้ที่มี Hb E ทั้งพาหะชนิด Hb E, homozygous Hb E หรือผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่มี Hb E ร่วมด้วย ผู้ป่วยที่มี Hb H	ผู้ที่ไม่มี Hb E

ตรวจทารกในครรภ์เพื่อพิจารณายุติการตั้งครรภ์ หากพบว่าทารกนั้นเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง

การตรวจคัดกรองพาหะของโรคธาลัสซีเมีย

การตรวจคัดกรองในประเทศไทยมี 2 แนวทาง ได้แก่

1. Osmotic fragility ร่วมกับ dichlorophenolindophenol (DCIP) precipitation

2. การตรวจดัชนีเม็ดเลือดแดง ร่วมกับ DCIP precipitation

Osmotic fragility เป็นการทดสอบความเปราะของเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดแดงของคนปกติเมื่ออยู่ในน้ำเกลือความเข้มข้นร้อยละ 36 น้ำจะแพร่เข้าสู่เม็ดเลือดแดงทำให้เม็ดเลือดแดงแตก แต่เม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยหรือพาหะของโรคธาลัสเมียที่มีเม็ดเลือดแดงขนาดเล็กและติดสีจางสามารถรับน้ำที่แพร่ซึมเข้าเม็ดเลือดได้มากกว่าปกติ เม็ดเลือดแดงจึงไม่แตก (decreased osmotic fragility)

การตรวจดัชนีเม็ดเลือดแดง ได้แก่ mean corpuscular volume (MCV) ต่ำกว่า 80 fL และ/หรือ mean corpuscular hemoglobin (MCH) ต่ำกว่า 27 pg มีความไวสูงในการตรวจคัดกรองพาหะ α-thalassemia 1 และ β- thalassemia

DCIP precipitation สารละลาย DCIP ทำปฏิกิริยา oxidation กับฮีโมโกลบินที่ไม่เสถียร เช่น Hb E และ Hb H ทำให้เกิดการตกตะกอนได้เร็วกว่าฮีโมโกลบินปกติ

การตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ (Prenatal Diagnosis)

1. การตรวจชิ้นเนื้อรก (chorionic villus sampling) สามารถทำได้เมื่ออายุครรภ์ 9-12 สัปดาห์ ภายใต้การตรวจอัลตราซาวด์หน้าท้อง โดยนำชิ้นเนื้อรกที่ได้ไปสกัดสารดีเอ็นเอและเพิ่มปริมาณด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) แล้ววิเคราะห์หาความผิดปกติของยีนด้วยวิธีทางอณูชีววิทยา

2. การตรวจเลือดทารกในครรภ์ (cordocentesis) สามารถทำได้เมื่อตั้งแต่อายุครรภ์ 16-18 สัปดาห์เป็นต้นไป ภายใต้การตรวจอัลตราซาวด์หน้าท้อง โดยดูดเลือดที่ได้ไปตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินและตรวจหาความผิดปกติของยีนต่อไป

3. การตรวจอัลตราซาวนด์ สามารถให้การวินิจฉัย Bart's hydrops fetalis เมื่ออายุครรภ์ 12-18 สัปดาห์ โดยพบทารกมีลักษณะบวมน้ำ (hydropic change) และรกมีขนาดใหญ่

เอกสารอ้างอิง

1. Borgna-Pignatti C and Galanello R. Thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT Jr, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009: 1083-118.
2. วันชัย วนะชิวนาวิน, วรวรรณ ตันไพจิตร, จินตนา ศิรินาวิน. โรคธาลัสซีเมียและการรักษา. ใน: จินตนา ศิรินาวิน, ชนินทร์ ลิ่มวงศ์, พรพิมล เรืองวุฒิเลิศ, เสถียร สุขพณิชนันท์, วันชัย วนะชิวนาวิน, วรวรรณ ตันไพจิตร, บรรณาธิการ. ความรู้พื้นฐานธาลัสซีเมียเพื่อการป้องกันและควบคุมโรค. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน; 2547:60-79.
3. Henderson S, Pitman M, McCarthy J, Molyneux A, Old J. Molecular prenatal diagnosis of Hb H hydrops fetalis caused by haemoglobin Adana and the implications to antenatal screening for alpha-thalassaemia. Prenat Diagn 2008;28:859-61.
4. คณะทำงาน มูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย. แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย. บุญเชียร ปานเสถียรกุล, บรรณาธิการ. กรุงเทพฯ: พร้อมมิตรการพิมพ์; 2549.
5. คณะกรรมการจัดทำคู่มือปฏิบัติงานการตรวจวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ. คู่มือทางห้องปฏิบัติการตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติ. นนทบุรี: ศูนย์วิจัยทางคลินิก กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์; 2552:17-22.
6. นพดล ศิริธนารัตนกุล. ธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติ. ใน: ธีระ ฤชุตระกูล, บรรณาธิการ. โลหิตวิทยาสำหรับแพทย์เวชปฏิบัติ. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์ภาพพิมพ์; 2556:61-80.

72 Agranulocytosis

เอกพันธ์ ครุพงศ์

บทนำ

Agranulocytosis เป็นภาวะที่มีการลดลงของนิวโตรฟิลในกระแสเลือด โดยมีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิลและ band form น้อยกว่า 100 เซลล์/ลบ.มม. ซึ่งการลดลงของนิวโตรฟิลนั้นทำให้ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยปัญหาการติดเชื้อ agranulocytosis แบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ hereditary และ acquired ในที่นี้จะขอกล่าวถึง acquired agranulocytosis เท่านั้น

อาการและอาการแสดง

- ผู้ป่วยมักจะมีประวัติได้รับยาใหม่, มีการเปลี่ยนการรักษา หรือสัมผัสสารเคมี ประมาณ 1-2 สัปดาห์ก่อนมีอาการ
- มีประวัติของโรคออโตอิมมูนซึ่งอาจจะทำให้เกิด autoimmune neutropenia
- ผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์ด้วยเรื่องของไข้ ติดเชื้อ เช่น pharyngitis, stomatitis, periodontitis เป็นต้น โดย

ตารางที่ 72.1 ยาที่เป็นสาเหตุให้เกิด agranulocytosis

เป็นสาเหตุชัดเจน	
- Phenothiazine	- Aminopyrine
- Antithyroid drugs	- Phenylbutazone
- Chloramphenicol	- Sulfonamides
มีรายงาน	
Analgesics	**Cardiovascular drugs**
- Acetaminophen	- Captopril
- Aminopyrine	- Hydralazine
- Dipyrone	- Methyldopa
Antibiotics	- Pindolol
- Cephalosporins	- Procainamide
- Clindamycin	- Propranolol
- Doxycycline	- Quinidine
- Gentamicin	**Diuretics**
- Isoniazid	- Hydrochlorothiazide
- Griseofulvin	- Spironolactone
- Penicillins	**Anticonvulsants**
- Rifampin	- Carbamazepine
- Sulfonamides	- Phenytoin
- Vancomycin	- Trimethadione
Antihistamines	**Anti-inflammatory drugs**
- Cimetidine	- Gold salts
- Ranitidine	- Ibuprofen
Antimalarials	- Indomethacin
- Amodiaquine	**Miscellaneous**
- Dapsone	- Allopurinol
- Pyrimethamine	- Colchicine
- Quinine	- Levodopa
- Hydroxychloroquine	

ถ้าไม่ได้รับการรักษาทันทีอาจจะทำให้เกิด bacteremia และ sepsis จนกระทั่งเสียชีวิตได้

- เชื้อก่อโรคที่พบบ่อยได้แก่ *Staphylococcus aureus*, gram-negative bacilli เช่น *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp. โดยเกิดการติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะหรือทางเดินอาหาร

สาเหตุ

- สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจาก ยาและสารเคมี โดยพบว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะมีประวัติสัมผัสสารเคมี หรือได้รับยาที่มีผลต่อการสร้างเม็ดเลือดขาว ซึ่งกลไกการเกิด neutropenia จากยาอาจเกิดได้หลายกลไก ได้แก่
  - การที่ยามีผลต่อไขกระดูกหรือการสร้างเม็ดเลือดโดยตรง ทำให้เกิด marrow hypoplasia หรือ marrow aplasia เช่น valproic acid, carbamazepine, beta-lactam antibiotics เป็นต้น
  - ยาที่ได้รับไปกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดี เช่น ยาในกลุ่ม ยาต้านไทรอยด์, gold, aminopyrine เป็นต้น และแอนติบอดีนั้นไปทำลายนิวโตรฟิลด้วย
  - ยาที่ได้รับไปรวมกับแอนติบอดีกลายเป็น immune complex และไปทำลายนิวโตรฟิล เช่น quinidine
- ยาที่เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิด agranulocytosis ได้แก่ยาใน **ตารางที่ 72.1**
- สาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้เกิด agranulocytosis ได้แก่ การติดเชื้อไวรัส, การติดเชื้อแบคทีเรียที่รุนแรง, SLE, rheumatoid arthritis ฯลฯ

การสืบค้น

- CBC และ peripheral blood smear จะพบว่ามีนิวโตรฟิลลดลง
- Bone marrow aspiration, bone marrow biopsy พบว่ามีการลดลงของ myeloid series หรือ อาจพบมี maturation arrest ของ myeloid series
- ออโตแอนติบอดี ในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคออโตอิมมูน เช่น ANA

การรักษา

- หยุดยา หรือ สารเคมีที่คาดว่าจะเป็นสาเหตุ
- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีไข้ ควรเริ่มยาปฏิชีวนะ โดยยาที่แนะนำคือ third generation cephalosporin หรือเทียบเท่า ในกรณีไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ หรือถ้าทราบแหล่งติดเชื้อชัดเจนแนะนำให้ให้ยาปฏิชีวนะตามแหล่งติดเชื้อนั้นๆ
- การรักษาด้วย growth factor (G-CSF, filgrastim หรือ lenograstim)
  - การรักษาด้วย G-CSF สามารถลดระยะเวลาของ neutropenia และลดระยะเวลาของการติดเชื้อได้
  - การรักษาด้วย G-CSF ไม่แนะนำในผู้ป่วยที่ neutropenia ไม่มากหรือไม่พบมีการติดเชื้อรุนแรง

73 Leukemia

เอกพันธ์ ครุพงศ์
อาจรบ คูหาภินันทน์

Acute Myeloid Leukemia

Acute myeloid leukemia (AML) เป็นความผิดปกติของ hematopoietic stem cell โดยเกิดจาก arrest of differentiation ในระยะ blast และมีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้น (increased proliferation) ร่วมกับมีการตายของเซลล์ลดลง (decreased apoptosis) เซลล์ตัวอ่อนเหล่านี้จะแบ่งตัวเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ และไปแทรกอยู่ตามอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย เช่น ตับ, ม้าม หรือต่อมน้ำเหลือง ทำให้ผู้ป่วยมีอาการผิดปกติ

ระบาดวิทยา

พบประมาณ 3-4 คนต่อประชากร 100,000 คน พบในเพศชายมากกว่าหญิง พบมากขึ้นตามอายุ อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยประมาณ 60 ปี ยกเว้น acute promyelocytic leukemia (APL) ซึ่งสามารถพบได้ทุกอายุเท่าๆ กัน

พยาธิสรีรวิทยา

สาเหตุยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีปัจจัยที่มีความเสี่ยงให้เกิด acute leukemia (AL) เพิ่มขึ้น ได้แก่

1. ความผิดปกติตั้งแต่กำเนิดบางชนิด เช่น Bloom syndrome, Down syndrome, Fanconi anemia
2. โรคเลือดบางชนิด เช่น myelodysplastic syndrome, myeloproliferative disorder, aplastic anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
3. สิ่งแวดล้อม เช่น การสัมผัสสารเคมี ยาฆ่าแมลง การได้รับยาเคมีบำบัด เช่น melphalan, etoposide เป็นต้น

การจำแนก

WHO classification จำแนก AML เป็น

1. **AML with recurrent genetic abnormalities**
   - AML with t(8;21)(q22;q22);*RUNX1/RUNX1T1b*
   - AML with abnormal bone marrow eosinophils [inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22);*CBFB/MYH11]b*
   - Acute promyelocytic leukemia [AML with t(15;17)(q22;q12) *(PML/RAR)* and variants]
   - * AML with 11q23 *(MLL)* abnormalities
2. **AML with multilineage dysplasia**
   - Following a myelodysplastic syndrome or myelodysplastic
   - Syndrome/myeloproliferative disorder
   - Without antecedent myelodysplastic syndrome
3. **AML and myelodysplastic syndromes, therapy-related**
   - Alkylating agent-related
   - Topoisomerase type II inhibitor-related
   - Other types
4. **AML not otherwise categorized**
   - AML minimally differentiated
   - AML without maturation
   - AML with maturation
   - Acute myelomonocytic leukemia
   - Acute monoblastic and monocytic leukemia
   - Acute erythroid leukemia
   - Acute megakaryoblastic leukemia
   - Acute basophilic leukemia
   - Acute panmyelosis with myelofibrosis
   - Myeloid sarcoma

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยมักมีอาการผิดปกติอย่างช้าๆก่อนมาพบแพทย์ประมาณ 2-3 เดือน ได้แก่

1. **อาการจากการทำงานของไขกระดูกผิดปกติ (anemia, leukopenia, abnormal function of WBC, thromcytopenia)** ได้แก่ อ่อนเพลีย ไม่มีแรง เหนื่อยง่าย เบื่ออาหาร น้ำหนักลด หรือมีเลือดออกผิดปกติ เช่น เลือดออกตามไรฟัน จุดเลือดออกตามตัว หรือมีประจำเดือนมากผิดปกติ ไข้เรื้อรังหรือเป็นๆ หายๆ

2. อาการจากเม็ดเลือดตัวอ่อนไปสะสมอยู่ในอวัยวะต่าง ๆ เช่น ต่อมน้ำเหลืองโต ตับและม้ามโต บางครั้งผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์ด้วยเรื่องก้อน เช่น breast mass, intracranial mass, lung mass ถ้าก้อนนั้นๆ เกิดจาก leukemic cell เรียกว่า granulocytic sarcoma หรือ chloroma

การตรวจร่างกาย

อาจจะตรวจพบ fever, anemia, splenomegaly, hepatomegaly, lymphadenopathy, gum hypertrophy, petechiae, ecchymosis, gastrointestinal หรือ intracranial hemorrhage

พยากรณ์โรค

ปัจจัยสำคัญในการบอกพยากรณ์โรค ได้แก่

1. อายุ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี จะมีอัตรารอดชีวิตที่ 5 ปีน้อยกว่าร้อยละ 10 เมื่อเทียบกับร้อยละ 35-40 ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปี

2. Cytogenetic แบ่งผู้ป่วยได้เป็น 3 กลุ่ม (SWOG criteria, **ตารางที่ 73.1**)

3. **อื่น ๆ** ที่สำคัญ ได้แก่
- โรคร่วมของผู้ป่วย
- Performance status
- จำนวน blast ตั้งต้น
- de novo หรือ secondary AML

ตารางที่ 73.1 SWOG criteria

พยากรณ์โรค	ผลทาง cytogenetic
Favorable	t(15;17)-with any other abnormality inv(16)/t(16;16)/del(16q) with any other abnormality t(8:21)-without del(9q) or complex karyotype
Intermediate	+8, +Y, +6, del(12p) normal karyotype
Unfavorable	-5/del(5q), -7/day(7q), t(8:21)with del(9q) or complex karyotype inv(3q), abn 11q23, 20q 21q, del(9q), t(6;9) t(9;22), abn 17p complex karyotypes (≥ 3 abnormalities)

- Molecular marker โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี normal cytogenetic ได้แก่ FLT3 ITD (internal tandem duplication) จะเกิดการกลับเป็นซ้ำมากขึ้น, MLL partial duplication, NPM1 mutation, CEBPA mutation, WT1 mutation เป็นต้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. CBC และ peripheral blood smear

- Anemia ส่วนมากเป็น normochromic normocytic anemia ความรุนแรงเป็นได้ตั้งแต่ mild จนถึง severe สาเหตุเกิดจาก bone marrow function ที่ลดลงจากตัวโรคหรือจากเลือดออก
- Leukopenia หรือ leukocyosis ค่าเฉลี่ยของเม็ดเลือดขาวประมาณ 15,000 เซลล์/ลบ.มม. ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยจะมีเม็ดเลือดขาว < 100,000 เซลล์/ลบ.มม.
- Thrombocytopenia มัก < 100,000 ตัว/ลบ.มม.
- Peripheral blood smear พบ normochromic normocytic RBC, blast โดยอาจมีหรือไม่มี Auer rod ก็ได้ ถ้ามี Auer rod ใน blast จะช่วยยืนยันว่าเป็น myeloblast โดยต้องมี blast > ร้อยละ 20

2. PT, aPTT, D-dimer และ fibrinogen เป็นการส่งเพื่อดูเรื่อง DIC ซึ่งสามารถพบได้ใน AML ทุก subtype แต่จะพบมากที่สุดใน APL

3. การตรวจเคมีเลือด แนะนำให้ส่งตรวจ BUN, creatinine, electrolyte, calcium, phosphorus, uric acid, LDH

4. การเจาะไขกระดูก (bone marrow aspiration and biopsy) จะพบ myeloblast ในไขกระดูก การวินิจฉัย AML ต้องมี blast > ร้อยละ 20

5. Flow cytometry ช่วยแยกชนิดว่าเป็น AML หรือ ALL และบางครั้งอาจช่วยแยกชนิดของ AML ด้วย

6. Cytogenetic ตรวจได้จาก peripheral blood หรือ bone marrow fluid ก็ได้ ผลของ cytogenetic จะช่วยบอกพยากรณ์โรคและการวางแผนรักษา

7. HLA ในผู้ป่วยที่มีแผนการรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

การรักษา

การรักษา AML ถือเป็นเร่งด่วนฉุกเฉินเนื่องจากตัวโรคมีการเปลี่ยนแปลงเร็ว การเริ่มรักษาช้าทำให้ผลสำเร็จ

ของการรักษาลดลง ปัจจัยในการเลือกการรักษาที่สำคัญ คือ อายุ และผล cytogenetic

- **ผู้ป่วยที่อายุ > 60-70 ปี** ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดน้อยและมีผลข้างเคียงมาก มีโอกาสรอดชีวิตสั้นลง ดังนั้นอาจพิจารณารักษาตามอาการเป็นหลัก
- **ผู้ป่วยที่อายุ < 60 ปี** แบ่งผู้ป่วยได้เป็น 3 กลุ่ม คือ good risk, intermediate risk และ high risk ตามผลของ cytogenetic ซึ่งการรักษาจะแตกต่างกัน

การให้ยาเคมีบำบัดใน AML แบ่งเป็น 2 ระยะ คือ induction remission chemotherapy และ post-remission chemotherapy

1. Remission induction chemotherapy

เป็นการให้ยาเคมีบำบัดโดยหวังผลไปทำลาย blast ให้มากที่สุด โดยพยายามให้ได้ remission คือ blast น้อยกว่าร้อยละ 5 ใน peripheral blood และไขกระดูก สูตรยามาตรฐานในปัจจุบันคือ 3 + 7 regimen คือ idarubicin หรือ doxorubicin 3 วัน และ cytarabine 7 วัน ประเมินการรักษาหลังให้ยา 28 วัน การรักษาในระยะนี้ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจะเหมือนกัน โดยเฉลี่ยแล้วจะได้ complete remission ร้อยละ 60-70

2. Post-remission induction chemotherapy

เป็นการให้ยาเคมีบำบัดหลังจากผู้ป่วยได้ complete remission จากเคมีบำบัดคอร์สแรก จุดประสงค์เพื่อให้ยาเคมีบำบัดลดปริมาณ blast ให้เหลือน้อยที่สุดเพื่อลดอัตราการกลับมาเป็นซ้ำ (relapse) โดยสูตรการรักษาขึ้นอยู่กับความเสี่ยงของผู้ป่วย โดย

- ผู้ป่วย favorable risk รักษาด้วย high dose cytarabine (3 กรัม/ตร.ม. วันที่ 1, 3, 5) ทุก 1 เดือน โดยให้ทั้งหมด 3-4 รอบ
- ผู้ป่วย intermediate risk ยังไม่มีมาตรฐานการรักษาชัดเจน การรักษาที่แนะนำในปัจจุบันคือ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากพี่น้อง (matched sibling related allogeneic stem cell transplantation) แต่ถ้าไม่มีพี่น้องที่มี HLA ที่เข้ากันได้ การรักษาที่แนะนำคือ ให้เคมีบำบัดขนาดสูง หรือการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดของตนเอง (autologous stem cell transplantation)
- ผู้ป่วย high risk การรักษาที่แนะนำคือ การทำ matched sibling related allogeneic stem cell transplantation

การพยากรณ์โรคโดยอาศัยการตรวจทางพันธุกรรมเพื่อหายีนที่เกี่ยวข้องเพิ่มเติม

เนื่องจากปัจจุบันมีความก้าวหน้าในทางการแพทย์เกี่ยวกับการพยากรณ์การรักษาโรค AML เพิ่มขึ้นมาก โดยเฉพาะการตรวจพันธุกรรมเกี่ยวกับยีนที่เกี่ยวข้อง **(ตารางที่ 73.2)** โดยอาศัยการตรวจยีนที่สำคัญและพบบ่อย คือ FLT3-ITD, NPM1, CEBPA และอื่นๆ ร่วมกับการตรวจ conventional cytogenetic จะทำให้สามารถแบ่งการพยากรณ์โรค AML ได้เป็นหลายรูปแบบ ซึ่งจะส่งผลต่อการพยากรณ์โรคและการรักษาต่อไป **(ตารางที่ 73.3)** ซึ่งจะทำให้แนวทางการรักษาผู้ป่วยมีความชัดเจนมากกว่าเดิม โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น intermediate cytogenetic risk โดยอาศัยวิธีการดั้งเดิม

Acute Lymphoblastic Leukemia

กลไกการเกิดโรค acute lymphoblastic leukemia (ALL) นั้นไม่แตกต่างจาก AML เพียงแต่เซลล์ต้นกำเนิดที่ผิดปกตินั้นแตกต่างกัน

ระบาดวิทยา

ALL พบได้มากกว่าในผู้ป่วยเด็ก ซึ่งแตกต่างจาก AML

ปัจจัยเสี่ยง

ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด แต่ปัจจัยที่อาจเป็นสาเหตุได้แก่

1. การสัมผัสสารเคมี เช่น aromatic hydrocarbon, สารเคมี, ยาฆ่าแมลงหรือยาปราบศัตรูพืช และการสัมผัสรังสี
2. การติดเชื้อ เช่น T-cell leukemia virus 1
3. ความผิดปกติทางพันธุกรรมบางชนิด (genetic polymorphisms) เช่น trisomy 21 (Down syndrome), Li-Fraumeni syndrome, Bloom syndrome

การจำแนก

จำแนกตาม WHO classification เป็น

1. B lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS

2. B lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities

- B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
- B lymphoblastic leukemia/lymphoma with

ตารางที่ 73.2 พันธุกรรมหรือยีนที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคใน AML

ยีน	ตำแหน่ง	อุบัติการณ์ (ร้อยละ)	Cytogenetic ที่เกี่ยวข้อง	ยีนที่เกี่ยวข้อง	ผล
FLT3-ITD	13q12.2	20- 25	normal karyotype,t(15;17) +8, +22, abn(3),t(6;9)	*NPM1,WT-1, PHF6,CEBPA*	DFS ↓, OS ↓
NPM1	5q35.1	30-35	normal karyotype, abnormal karyotype	*FLT-ITD, RUNX1, DNMT3A*	DFS ↑, OS ↑
CEBPA	19q13	5-14	normal karyotype	*FLT-ITD, PHF6*	DFS ↑, OS ↑
NRAS	1q13.2	5	Inv16,t(16;16),inv3,t(3;3)	-	DFS ↔, OS ↔
C-Kit	4q12	8	t(8;21),t(16;16)	-	DFS ↓, OS ↓
RUNX1	21q22.12	5	11q23, normal karyotype	*NPM1, IDH1/2, MLL-PTD*	DFS ↓, OS ↓
MLL(PTD)	11q23	4-11	-	-	DFS ↓, OS ↔
WT1	11p13	5-10	normal karyotype	*Flt3-ITD*	DFS ↓, OS ↓
PHF6	Xq26.3	3	-	*ASXL1,FLT3-ITD, CEBPA,IDH,NRAS*	DFS ↓, OS ↔
DNMT3A	2p23	29	Int- cytogenetic risk, normal karyotype	*NPM1, IDH1/2, Flt3-ITD*	DFS ↓, OS ↓
TET2	4q24	8	normal karyotype	*NPM1, IDH1/2, Flt3-ITD, WT-1, CEBPA, MLL-PTD*	DFS ↓, OS ↓
IDH1/2	2q33.3/15q 26.1	7-9	normal karyotype	*NPM1, IDH1/2, Flt3-ITD*	DFS ↑, OS ↑
ASXL1	20q11	11	normal karyotype, abnormal karyotype, +8	*RUNX1, NPM1, FLT-ITD*	DFS ↓, OS ↓

DFS, disease-free survival; OS, overall survival

ตารางที่ 73.3 การพยากรณ์โรคแบบใหม่โดยอาศัยพันธุกรรม (revised risk stratification)

Cytogenetic		Mutation	พยากรณ์โรค
Favorable		Any	Favorable
Normal karyotype or intermediate-risk cytogenetic lesion	*FLT3-ITD*-negative	Mutant *NPM1* and *IDH1* or *IDH2*	อัตราอยู่รอด 3 ปีร้อยละ 64
	FLT3-ITD-negative	Wild-type *ASXL1, MLL-PTD, PHF6,* and *TET2*	Intermediate อัตราอยู่รอด 3 ปีร้อยละ 42
	FLT3-ITD-negative or positive	Mutant *CEBPA*	
	FLT3-ITD-positive	Wild-type *MLL-PTD, TET2,* and *DNMT3A* and trisomy 8-negative	
	FLT3-ITD-negative	Mutant TET2, MLL-PTD, ASXL1, or PHF6	Unfavorable
	FLT3-ITD-positive	Mutant *TET2, MLL-PTD, DNMT3A* or trisomy 8, without mutant *CEBPA*	อัตราอยู่รอด 3 ปีร้อยละ 12
Unfavorable		Any	

t(v;11q23); MLL rearranged

- B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13;q22); TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
- B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
- B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy (Hypodiploid ALL)
- B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH
- B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)

3. **T lymphoblastic leukemia/lymphoma**

อาการและอาการแสดง

จะคล้ายกับในผู้ป่วย AML แต่ใน ALL ที่มีการแบ่งตัวและการตายของเม็ดเลือดอย่างรวดเร็วอาจพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ LDH และ uric acid นอกจากนี้ ALL จะพบ extramedullary disease บ่อยกว่า AML ได้แก่ central nervous system (CNS) disease, testicular disease เป็นต้น อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย ALL ที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกในผู้ใหญ่แสดงดัง **ตารางที่ 73.4**

ตารางที่ 73.4 อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย ALL ที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกในผู้ใหญ่

สิ่งตรวจพบ	ร้อยละ
เลือดออกผิดปกติ	35-38
ติดเชื้อ	12-38
B symptoms	27-33
ต่อมน้ำเหลืองโต	
B cell	21-46
T cell	67-71
ตับโต	
B cell	13-50
T cell	34
ม้ามโต	
B cell	30-49
T cell	52
CNS involvement	
B cell	5-9
T cell	9-11
Mediastinal mass	
B cell	2-6
T cell	40-91
Pleural involvement	9-40
Testis involvement	2-4
Skin involvement	2
Kidney involvement	2

การวินิจฉัย

การตรวจที่จำเป็นในการวินิจฉัย ประกอบด้วย

1. CBC และ peripheral blood smear
2. การตรวจไขกระดูก
3. Flow cytometry หรือ immunophenotype
4. Cytogenetic
5. อื่นๆ เช่น การตรวจหน้าที่ของตับ, BUN, Cr, อิเลคโตรไลต์

พยากรณ์โรค

ปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรคของผู้ป่วยแสดงใน **ตารางที่ 73.5**

การรักษา

ได้แก่ การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสง ในผู้ป่วย good risk และ standard risk แต่ในผู้ป่วย high risk การรักษาที่แนะนำนอกเหนือจากการให้ยาเคมีบำบัดคือการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดภายหลังจากโรคสงบ โดยจุดมุ่งหมายของการรักษาได้แก่ การลดปริมาณเซลล์มะเร็งอย่างรวดเร็วเพื่อทำให้การสร้างเม็ดเลือดกลับมาเป็นปกติ ป้องกันการเกิดโรค (relapse) ในบริเวณที่ยาเคมีไม่สามารถเข้าถึงได้ เช่น ระบบประสาทส่วนกลาง ทำลายเซลล์มะเร็งให้ได้มากที่สุดโดยการให้ maintenance chemotherapy การรักษา ALL ในปัจจุบันจึงแบ่งเป็น induction, post-remission consolidation หรือ intensification, maintenance therapy และ CNS prophylaxis ซึ่งรายละเอียดจะไม่กล่าวถึง ณ ที่นี้

Chronic Lymphocytic Leukemia / Small lymphocytic lymphoma

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) หรือ small lymphocytic lymphoma (SLL) เป็น lymphoproliferive disorder เกิดจากความผิดปกติในการแบ่งตัวของลิมโฟไซต์ตัวเต็มวัย (mature lymphocyte) ปัจจุบัน CLL และ

ตารางที่ 73.5 ปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรคของผู้ป่วย ALL

	Good risk	Standard risk	Poor risk
อายุ (ปี)	≤ 30	30-60	≥ 60
ปริมาณเม็ดเลือดขาวเมื่อวินิจฉัย (เซลล์/ลบ.มม.)	< 30,000	< 30,000	> 30,000
ชนิดของ ALL	Burkitt Precursor T ALL	Precursor B ALL	Pro-B ALL Early T ALL
Cytogenetic	High hyperdiploid t(8;14), t(2;8), or t(8;22)	Normal karyotype	t(9;22)/BCR-ABL t(4;11)/MLL-AF4 +(8), del(7)
ระยะเวลาจนได้ complete remission	< 2-4 สัปดาห์	< 2-4 สัปดาห์	> 4 สัปดาห์

SLL ถือว่าเป็นโรคเดียวกัน โดย CLL นั้นพบว่ามีลิมโฟไซต์ตัวเต็มวัยในกระแสเลือดเพิ่มมากขึ้น แต่ใน SLL นั้น ลิมโฟไซต์ตัวเต็มวัยที่เพิ่มขึ้นจะไปแทรกซึมในต่อมน้ำเหลือง ทำให้ผู้ป่วยมีต่อมน้ำเหลืองโตทั่วตัว หรือตับม้ามโต โดยอาจพบหรือไม่พบลิมโฟไซต์ตัวเต็มวัยในกระแสเลือดก็ได้

CLL/SLL พบบ่อยในผู้สูงอายุ อายุเฉลี่ยคือ 65 ปี ชนิดของลิมโฟไซต์ที่ผิดปกติเป็นได้ทั้ง B และ T cell (B cell พบได้บ่อยกว่า) มีปริมาณเพิ่มขึ้นและมีการทำงานผิดปกติ ผู้ป่วยจึงมีปัญหาการติดเชื้อ, autoimmune thrombocytopenia (secondary ITP) หรือ autoimmune hemolytic anemia (AIHA)

อาการทางคลินิก

ผู้ป่วยมักไม่มีอาการหรือมีอาการไม่จำเพาะ เช่น ปวดเมื่อยตามร่างกาย อ่อนเพลีย น้ำหนักลด เหงื่อออกตอนกลางคืน ผู้ป่วยมักมาปรึกษาแพทย์เนื่องจากพบผลเลือดผิดปกติหรือมีต่อมน้ำเหลืองโต อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยขึ้นอยู่กับปริมาณของเม็ดเลือดที่ผิดปกติ อาการแสดงที่พบ ได้แก่ generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, lymphocytosis ถ้าลิมโฟไซต์ที่ผิดปกติมีปริมาณเพิ่มขึ้นและเข้าไปแทรกซึมในไขกระดูกจะทำให้การทำงานของไขกระดูกผิดปกติทำให้ผู้ป่วยมีปัญหาซีด และเกล็ดเลือดต่ำ นอกจากนี้ลิมโฟไซต์ที่ผิดปกติเหล่านี้ยังทำให้เกิด AIHA หรือ secondary ITP ได้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. CBC จะพบลิมโฟไซต์ตัวเต็มวัยเพิ่มขึ้น พบซีดหรือเกล็ดเลือดต่ำได้
2. Peripheral blood smear จะพบลิมโฟไซต์ตัวเต็มวัยเพิ่มขึ้น และเป็น non-cleaved lymphocyte เม็ดเลือดแดงอาจปกติหรือพบ microspherocyte ในผู้ป่วยที่มี AIHA ร่วมด้วย เกล็ดเลือดอาจปกติหรือต่ำ
3. การเจาะไขกระดูก พบมีลิมโฟไซต์ตัวเต็มวัยหรือที่ผิดปกติเพิ่มขึ้น
4. การตัดชิ้นเนื้อต่อมน้ำเหลือง จะช่วยวินิจฉัย SLL และช่วยวินิจฉัยในกรณีที่มี large cell transformation
5. Immunophenotyping และ flow cytometry เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโดยลิมโฟไซต์ที่ผิดปกติจะให้ผลบวกต่อ CD5 และ CD23, ผลบวกอ่อนต่อ CD20, CD22 และผลลบต่อ CD10, FMC7
6. Cytogenetic หรือการตรวจโครโมโซม มีผลต่อพยากรณ์โรคของผู้ป่วย
7. การตรวจภาพรังสี มีประโยชน์ในการตรวจดูต่อมน้ำเหลืองในช่องอกหรือในช่องท้องแนะนำให้ตรวจในผู้ป่วย SLL

การแบ่งระยะ

มี 2 ระบบ คือ Rai และ Binet classification (**ตารางที่ 73.6**)

การวินิจฉัย

1. Absolute lymphocytosis, ลิมโฟไซต์ > 5,000 เซลล์/ลบ.มม., เป็นลิมโฟไซต์ตัวเต็มวัยซึ่งไม่สามารถอธิบายได้ด้วยสาเหตุอื่น
2. ลิมโฟไซต์ในไขกระดูกอย่างน้อยร้อยละ 30
3. Immunophenotype ต่อ CD5, 23, 19, 20 ได้ผลบวก

ตารางที่ 73.6 Rai และ Binet classification

Rai System		Binet System		
Stage	**Description**	**Risk status**	**Stage**	**Description**
0	Lymphocytosis, ลิมโฟไซต์ >15,000 เซลล์/ลบ.มม. และในไขกระดูก >40%	good	A	ฮีโมโกลบิน ≥ 10 กรัม/ดล., เกล็ดเลือด ≥ 100,000 ตัว/ลบ.มม. และต่อมน้ำเหลืองโต < 3 แห่ง
I	Stage 0 ร่วมกับต่อมน้ำเหลืองโต	intermediate	B	ฮีโมโกลบิน ≥ 10 กรัม/ดล., เกล็ดเลือด ≥ 100,000 ตัว/ลบ.มม. และต่อมน้ำเหลืองโต ≥ 3 แห่ง
II	Stage 0-I ร่วมกับม้ามโต	intermediate	C	ฮีโมโกลบิน <10 กรัม/ดล. และ/หรือ เกล็ดเลือด < 100,000 ตัว/ลบ.มม. และและต่อมน้ำเหลืองโตกี่แห่งก็ได้
III	Stage 0-II ร่วมกับฮีโมโกลบิน <10 กรัม/ดล. หรือฮีมาโตคริต < 33%	high		
IV	Stage 0-III ร่วมกับเกล็ดเลือด < 100,000 ตัว/ลบ.มม.	high		

ตารางที่ 73.7 สูตรรักษา CLL/SLL

อายุ ≥ 70 ปี	อายุ < 70 ปี หรือ ≥ 70 ปีแต่ไม่มีโรคร่วมที่รุนแรง
• Chlorambucil + prednisolone	• Chemoimmunotherapy
• Alkylating agent-based	• FCR
• CVP	• FR
• Rituximab alone	• Monotherapy
• Fludarabine ± rituximab	• Fludarabine
	• Chlorambucil ± prednisolone

การรักษา

ผู้ป่วยที่ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด แนะนำให้ติดตามดูอาการใกล้ชิด จนผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ในการเริ่มยา ได้แก่

- มี constitutional symptom เช่น น้ำหนักลด อ่อนเพลีย เหงื่อออกตอนกลางคืน ไข้
- ม้ามโตมากและมีอาการ (> 6 ซม. จาก costal margin)
- ต่อมน้ำเหลืองโตมากและมีอาการ (ต่อมน้ำเหลืองโต > 10 ซม.)
- lymphocyte doubling time (LDT) ≤ 6 เดือน
- ซีดหรือเกล็ดเลือดต่ำลงเรื่อยๆ
- Autoimmune cytopenia (ITP หรือ AIHA) ที่ไม่ตอบสนองต่อคอร์ติโคสเตียรอยด์

สูตรที่ใช้รักษาแสดงใน**ตารางที่ 73.7**

Chronic Myeloid Leukemia

CML พบบ่อยในผู้ป่วยสูงอายุ อายุเฉลี่ย 50-60 ปี เพศชายมากกว่าหญิง สาเหตุของโรคเกิดจากการแบ่งตัวผิดปกติของ hematopoietic stem cell

สาเหตุ

ผู้ป่วย CML มากกว่าร้อยละ 95 มีความผิดปกติของพันธุกรรมคือ มี translocation ของโครโมโซมคู่ที่ 9 และ 22 (t(9;22)(q34;q11)) หรือ Philadelphia (Ph) chromosome ซึ่งจะผลิต Bcr-ABl protein ซึ่งจะไปกระตุ้นให้เกิดการแบ่งตัวผิดปกติของ hematopoietic stem cell โดยไม่มีผลต่อ differentiation ทำให้ผู้ป่วยสร้างทั้งเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดเพิ่มมากผิดปกติ เม็ดเลือดที่ผิดปกติทั้งหมดเป็น myeloid ร่วมกับ B cell lineage แต่ไม่พบ T cell และการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นของ Bcr-ABL

cell ในไขกระดูกนั้นจะไปทดแทนเซลล์ปกติ นอกจากนี้ Bcr-Abl protein ยังทำให้เซลล์ดื้อต่อการเกิด apoptosis และมี cell adhesion ที่ผิดปกติอีกด้วย

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยส่วนมากจะไม่มีอาการ มักมาพบแพทย์เนื่องจากตรวจพบความผิดปกติของ CBC อาการอื่นๆ ที่พบมักไม่จำเพาะ เช่น น้ำหนักลด เหงื่อออกกลางคืน และอาการอันเป็นผลจากเม็ดเลือดที่เพิ่มขึ้นมากผิดปกติไปแทรกซึมตามอวัยวะต่างๆ เช่น ตับ และม้าม ทำให้เกิด hepatosplenomegaly และภาวะซีด ในกรณีที่เม็ดเลือดขาวมีปริมาณสูงมากๆ จะทำให้ผู้ป่วยมีปัญหา leucostasis เช่น ปวดศีรษะ, focal neurological deficit และ priaprism

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. **CBC และ peripheral blood smear** พบมีเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นทั้งตัวอ่อนและตัวแก่ เช่น metamyelocyte, myelocyte หรือ promyelocyte ส่วนเม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือดอาจปกติหรือต่ำก็ได้ อาจพบมี basophil หรือ eosinophil เพิ่มขึ้น

2. **การเจาะไขกระดูก** จะพบเซลล์เพิ่มขึ้นทั้ง erythroid, myeloid และ megakarocyte ในบางรายอาจพบพังผืดในไขกระดูกมากขึ้น

3. **Leukocyte alkaline phosphatase (LAP score)** เป็นการย้อมสีเพื่อตรวจดูเอนไซม์ LAP ในเม็ดเลือดขาว ซึ่งใน CML จะมีค่าต่ำกว่าปกติ การตรวจ LAP score ยังช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค leukemoid reaction ซึ่งจะมีค่าสูงกว่าปกติออกจาก CML

4. **Cytogenetic หรือการตรวจโครโมโซม** จะตรวจพบ Ph chromosome ซึ่งใช้ในการวินิจฉัย นอกจากนี้ใช้ติดตามดูการเปลี่ยนแปลงของโครโมโซมหรือ clonal evolution

5. **การวินิจฉัยทางโมเลกุล** เป็นการตรวจ PCR เพื่อตรวจหา Bcr-ABL transcript protein ซึ่งช่วยในการวินิจฉัยในกรณีที่ตรวจไม่พบ Ph chromosome และใช้ติดตามหลังการรักษา

การแบ่งระยะ

CML มีโรค 3 ระยะ คือ

1. **Chronic phase** ผู้ป่วยจะอยู่ในระยะนี้ 5-10 ปี แล้วจะเปลี่ยนเป็น accelerated phase

2. **Accelearated phase** ผู้ป่วยจะอยู่ในระยะนี้ประมาณ 1-2 ปี แล้วจะเปลี่ยนเป็น blastic phase

3. **Blastic phase** อาจเป็น myleoid หรือ lymphoid blastic transformation ก็ได้ ผู้ป่วยที่อยู่ในระยะนี้จะมีระยะเวลาอยู่รอดประมาณ 6-12 เดือน

เกณฑ์การวินิจฉัย Accelerated Phase และ Blastic Phase

Accelerated phase

- Blast ใน peripheral blood หรือไขกระดูก 10-19%
- Basophil ≥ 20%
- Persistent thrombocytopenia (เกล็ดเลือด < 100,000 ตัว/ลบ.มม.) หรือ thrombocytosis (เกล็ดเลือด > 100,000 ตัว/ลบ.มม.)
- ม้ามโตขึ้น หรือจำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นโดยไม่ตอบสนองต่อการรักษา
- Clonal evoluation

Blastic phase

- Blast ใน peripheral blood หรือไขกระดูก ≥ 20%
- Extramedullary blast proliferation
- มี foci หรือ cluster ของ blast ขนาดใหญ่ใน bone marrow biopsy

การรักษา

1. **การให้ยารับประทาน** ได้แก่ ยากลุ่ม tyrosine kinase inhibitor (TKI) ซึ่งเป็น targeted therapy โดยจะไปยับยั้งการทำงานของ Bcr-Abl ทำให้เซลล์มีการแบ่งตัวน้อยลงและเกิด apoptosis มากขึ้น ยาในกลุ่มนี้ได้แก่

1.1 **Imatinib** เป็นยาตัวแรกในกลุ่มนี้ปัจจุบันถือเป็น first line treatment ในผู้ป่วย CML ให้ในขนาด 400 มก. ต่อวัน และเพิ่มขนาดได้ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนอง

1.2 **Nilotinib** เป็น second generation TKI inhibitor ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย imatinib หรือไม่สามารถทนผลข้างเคียงได้

1.3 **Dasatinib** เป็น dual inhibitor คือเป็น TKI และ serc inhibitor มีข้อบ่งชี้เดียวกับยา nilotinib

ข้อดีของยากลุ่ม TKI คือ ผลข้างเคียงน้อย การบริหารยาไม่ยุ่งยาก ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยาวนานขึ้น แต่ข้อเสียคือ ไม่สามารถหยุดยาได้ถึงแม้ผลเลือดจะกลับมาเป็นปกติแล้วก็ตาม และยามีราคาแพงมาก

2. **การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด** (matched related

allogenic stem cell transplantation) เป็นการรักษาวิธีเดียวที่หายขาด แต่มีผลข้างเคียงสูง

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. The International Agency for Research on Cancer, Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue (IARC WHO Classification of Tumours). 4th edition. World Health Organization; 2008.
2. Faderi S, Kantarjian H. Leukemias: Principles and Practice of Therapy. Wiley-Blackwell; 2010.

74 Primary Immune Thrombocytopenia

ยิ่งยง ชินธรรมมิตร์

การวินิจฉัย

- Isolated thrombocytopenia (เกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 ตัว/ลบ.มม.) โดยไม่มีสาเหตุ
- พบในเพศหญิงมากกว่าชายในช่วงอายุ 30-60 ปี และพบใกล้เคียงกันในสองเพศในช่วงอายุอื่นๆ
- ในผู้ใหญ่มักเป็นชนิดเรื้อรังคือเป็นนานอย่างน้อย 12 เดือน แต่ในเด็กมักหายได้เองใน 6 เดือน
- การวินิจฉัยแยกโรคคือ
  - Secondary ITP ซึ่งประกอบด้วย
    - โรคเอชไอวี ไวรัสตับอักเสบซี *Helicobacter pylori* และการติดเชื้อไวรัสต่างๆ
    - โรคออโตอิมมูน ได้แก่ SLE, Graves' disease
    - Lymphoproliferative disorder
    - ยา ได้แก่ heparin, vancomycin, rifampicin, quinine, abciximab, sulfa, valproic acid, gold
    - วัคซีน ได้แก่ MMR
  - Hypersplenism
  - Alcohol abuse
  - DIC
  - TTP
  - Myelodysplastic syndrome
  - Leukemia
  - Inherited thrombocytopenia
- การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม เพื่อยืนยันว่าไม่มีสาเหตุเกล็ดเลือดต่ำอย่างอื่นคือ
  - ดูเสมียร์เลือด (ดูบท bleeding disorder ประกอบในหัวข้อ thrombocytopenia)
  - Direct Coombs' test ถ้ามีภาวะซีดที่สงสัย AIHA ร่วมด้วย (Evans syndrome, SLE)
  - ANA ถ้ามีอาการสงสัย SLE
  - Anti HIV, Anti HCV
  - Thyroid function test ถ้ามีอาการสงสัย hyperthyroidism
  - DIC profile ถ้ามีภาวะหรือโรคที่สัมพันธ์กับ DIC อยู่ โดยส่งตรวจ coagulogram, D-dimer, fibrinogen
  - Liver function test ถ้าสงสัย cirrhosis with hypersplenism
  - Antiphospholipid antibodies ถ้ามีอาการสงสัย antiphospholipid syndrome เช่น thrombosis, recurrent early spontaneous abortion (อายุครรภ์ <10 สัปดาห์), premature birth (อายุครรภ์ <34 สัปดาห์), unexplained fetal death (อายุครรภ์ ≥10 สัปดาห์) โดยส่งตรวจ anticardiolipin antibody, lupus anticoagulant, anti-beta2-glycoprotein-1 antibody)
  - อาจพิจารณาตรวจ urea breath test หรือ stool *H. pylori* antigen test ในผู้ใหญ่ และถ้าพบเชื้อ *H. pylori* ควรให้ยากำจัดเชื้อ
- พิจารณาตรวจไขกระดูกใน
  1. ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี
  2. มี unexplained anemia / leukopenia ร่วมด้วย
  3. มี unexplained organomegaly ร่วมด้วย
  4. มีอาการผิดปกติอื่นๆ ที่ไม่ใช่ผลของเกล็ดเลือดต่ำร่วมด้วย
  5. ไม่ตอบสนองต่อยาคอร์ติโคสเตียรอยด์
  6. ก่อนตัดม้าม

การรักษา

- พิจารณาเริ่มรักษาเมื่อเกล็ดเลือดต่ำกว่า 30,000 ตัว/ลบ.มม. หรือเกล็ดเลือด 30,000-50,000 ตัว/ลบ.มม. และมีเลือดออก โดยเป้าหมายของการรักษาคือ เกล็ดเลือดมากกว่า 30,000-50,000 ตัว/ลบ.มม. ไม่มีเลือดออกรุนแรง และไม่มีผลข้างเคียงรุนแรงจากการรักษา
- ก่อนเริ่มยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ควรตรวจคัดกรองหาการติดเชื้อซ่อนเร้นคือ ถ่ายภาพรังสีปอด, stool exam for parasite, HBsAg และตรวจฟัน
- ทางเลือกของการรักษาแสดงใน **ตารางที่ 74.1** และ **74.2** โดยทั่วไปมักเริ่มด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ และถ้าไม่ได้ผลภายใน 4 สัปดาห์ หรือเกิดผลข้างเคียงจากคอร์ติโคสเตียรอยด์ จึงพิจารณาทางเลือกอื่นๆ ซึ่งต้อง

พิจารณาเลือกจาก ความรีบด่วน โรคร่วมอื่นๆ อาชีพ วิถีการดำเนินชีวิตผู้ป่วย ผลข้างเคียงของการรักษา โดยให้ผู้ป่วยร่วมในการตัดสินใจ

- ในกรณีที่ตอบสนองต่อคอร์ติโคสเตียรอยด์ ให้ลดขนาดคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงช้าๆ เช่น ลด 10 มก. ทุก 2-4 สัปดาห์ และเมื่อลดเหลือ 20-30 มก./วัน ให้ลดลงทีละ 5 มก. ทุก 2-4 สัปดาห์ และปรับเพิ่มลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ตามระดับเกล็ดเลือด และผลข้างเคียงยา หากต้องกินคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นเวลานาน ควรให้แคลเซียมและวิตามินดีเสริมเพื่อป้องกันภาวะกระดูกพรุนด้วย
- Intravenous immunoglobulin (IVIg) มีราคาแพงและมีฤทธิ์อยู่นานเพียง 2-4 สัปดาห์ ดังนั้นโดยทั่วไป จะเลือกใช้ในกรณีที่จำเป็นจริงๆ และไม่มีทางเลือกอื่นเช่น เลือดออกในสมอง, เกล็ดเลือดต่ำมากและไม่ตอบสนองต่อคอร์ติโคสเตียรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์, เกล็ดเลือดต่ำมากร่วมกับมีการติดเชื้อรุนแรงร่วมด้วยจึงไม่สามารถให้ยากดภูมิคุ้มกันได้
- การตัดม้าม โดยส่วนใหญ่จะพิจารณาในผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคนานมากกว่า 12 เดือน เพราะโรคอาจดีขึ้นเองภายใน 6-12 เดือนหลังวินิจฉัย และควรฉีดวัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรียที่มีแคปซูล (polyvalent pneumococcal, meningococcal C conjugate, *H. influenzae* B vaccine) อย่างน้อย 4 สัปดาห์ก่อนตัดม้าม หรือ 2 สัปดาห์หลังตัดม้าม
- ในกรณีฉุกเฉิน เช่น ต้องผ่าตัดใหญ่ด่วน เลือดออกในสมอง เลือดออกในทางเดินอาหาร เป็นต้น ต้องเลือกวิธีรักษาที่ได้ผลรวดเร็ว เช่น ตัดม้ามฉุกเฉิน (emergency splenectomy), ให้ IVIg เป็นต้น ร่วมกับการให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ และให้เกล็ดเลือดเข้มข้น
- ถ้าไม่ตอบสนองต่อการรักษาใน **ตารางที่ 74.1** และ **74.2** ในปัจจุบันมีการใช้ thrombopoietin receptor agonist เช่น eltrombopag, romiplostim เนื่องจากพบว่าโรค ITP มีปัญหาในการสร้างเกล็ดเลือดร่วมด้วย

ตารางที่ 74.1 ทางเลือกที่หนึ่ง (first line) ของการรักษาโรค ITP

การรักษา	อัตราตอบสนอง (ร้อยละ)	ความเร็วในการตอบสนอง	ผลข้างเคียง
Prednisolone 0.5-2 มก./กก./วัน × 2-4 สัปดาห์	70-80	วันถึงสัปดาห์	**Vary with length of use**: mood swings, weight gain, anger, anxiety, insomnia, Cushingoid faces, dorsal fat, diabetes, fluid retention, osteoporosis, skin thinning, alopecia, hypertension, GI distress & ulcer, avascular necrosis, immunosuppression, opportunistic infection, psychosis, cataracts, adrenal insufficiency
Dexamethasone 40 มก./วัน × 4 วันทุก 2-4 สัปดาห์ × 1-6 รอบ	ถึง 90	วันถึงสัปดาห์	
Methylprednisolone 15-30 มก./กก./วัน × 3 วัน หรือ 1 กรัม/วัน × 3 วัน	80	4.7 วัน	
IVIg 1 กรัม/กก./วัน × 1-2 วัน หรือ 0.4 กรัม/กก./วัน × 5 วัน	ถึง 80	เร็ว บางรายใน 24 ชม., ส่วนใหญ่ใน 2-4 วัน (ผลอยู่นาน 2-4 สัปดาห์)	**Headache,** transient neutropenia, renal insufficiency, aseptic meningitis, thrombosis, flushing, fever, chills, fatigue, nausea, diarrhea, blood pressure changes, tachycardia; anaphylactoid reaction in patients with IgA deficiency
IV anti-D 50-75 มคก./กก. (เฉพาะผู้ป่วย Rh(D)+, ยังไม่ตัดม้าม)	ถึง 80	4-5 วัน (ผลอยู่นาน 3-4 สัปดาห์)	**Hemolytic anemia, fever/ chills,** intravascular hemolysis, DIC, renal failure, rare death

ตัวหนาคือพบบ่อย

ตารางที่ 74.2 ทางเลือกที่สองและสาม (second- and third-line) ของการรักษาโรค ITP

การรักษา	อัตราตอบสนอง (ร้อยละ)	ความเร็วในการตอบสนอง	ผลข้างเคียง
Azathioprine 1-2 มก./กก./วัน (ไม่เกิน 150 มก./วัน)	40-67	ช้า, 3-6 เดือน	*Mild:* weakness, sweating, transaminitis, neutropenia, pancreatitis
Cyclophosphamide 1-2 มก./กก./วัน PO หรือ IV 0.3-1.0 กรัม/เมตร^2 × 1-3 ครั้ง ทุก 2-4 สัปดาห์	24-85	1-16 สัปดาห์	*Mild to moderate:* neutropenia, acute DVT, nausea, vomiting
Danazol 200 มก. วันละ 2-4 ครั้ง	40-67	3-6 เดือน	**Acne, increased facial hair, hypercholesterolemia, transaminitis**
Dapsone 75-100 มก./วัน	ถึง 50 (ลดลงในผู้ป่วยตัดม้าม)	3 สัปดาห์	Abdominal distension, anorexia, nausea, methemoglobinuria, hemolytic anemia in G-6-PD deficiency, skin rash
Cyclosporin A 5 มก./กก./วัน × 6 วัน ต่อด้วย 2.5-3 มก./กก./วัน (คงระดับยาในเลือด 100-200 นก./มล.)	50-80	3-4 สัปดาห์	*Moderate & transient:* azotemia, hypertension, fatigue, paresthesia, gingival hyperplasia, myalgia, dyspepsia, hypertrichosis, tremor
Mycophenolate mofetil 1 กรัมวันละ 2 ครั้ง ≥ 3-4 สัปดาห์	ถึง 75	4-6 สัปดาห์	*Mild:* **headache,** backache, abdominal distension, anorexia, nausea
Splenectomy	80 (2/3 ได้ผลตลอดไป)	1-24 วัน	Hemorrhage, peripancreatic hematoma, subphrenic abscess, wound infection, pneumococcal infection, fever, overwhelming sepsis syndrome, thrombosis, death
Vincristine 1-2 มก. สัปดาห์ละครั้ง (รวม 6 มก.)	10-75	5-7 วัน	Neuropathy, thrombophlebitis, constipation, alopecia
Rituximab 375 มก./เมตร^2 สัปดาห์ละครั้ง × 4 ครั้ง	60	1-8 สัปดาห์	*Mild-to-moderate:* fever/chills, rash, scratchiness in throat *Severe:* serum sickness, bronchospasm, anaphylaxis, pulmonary embolism, retinal artery thrombosis, infection, reactivation of HBV fulminant hepatitis, rare progressive multifocal leukoencephalopathy
Eltrombopag 25-75 มก./วัน	70-81	7-28 วัน	**Headache** (≥ 20%), cataract *Serious:* increased bone marrow reticulin, worsening thrombocytopenia upon discontinuation, thrombosis, abnormal LFT in 13%

ตัวหนาคือพบบ่อย

ITP ในหญิงตั้งครรภ์

• การวินิจฉัย ITP ในหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่เคยวินิจฉัย ITP มาก่อน อาศัยการตัดสาเหตุอื่นๆ ออกคือ gestational thrombocytopenia, preeclampsia, HELLP, DIC, massive transfusion in obstetrical hemorrhage, acute fatty liver of pregnancy, antiphospholipid syndrome และวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ เหมือนหญิงทั่วไปที่ไม่ตั้งครรภ์ ดังกล่าวข้างต้น

• ITP ในหญิงตั้งครรภ์ จะเริ่มให้การรักษาเมื่อ

1. มีอาการเลือดออกจากเกล็ดเลือดต่ำ
2. เกล็ดเลือดต่ำกว่า 20,000-30,000 ตัว/ลบ.มม. ในไตรมาสที่หนึ่ง, สอง และช่วงต้นของไตรมาสที่สาม
3. เกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000 ตัว/ลบ.มม. ในช่วงหลังของไตรมาสที่สาม (เพื่อเตรียมพร้อมสำหรับการคลอด)
4. ต้องเพิ่มระดับเกล็ดเลือดให้ปลอดภัยก่อนทำหัตถการหรือผ่าตัด

• การรักษา ITP ในหญิงตั้งครรภ์ เริ่มด้วย prednisolone 10-20 มก./วัน แล้วค่อยๆ ปรับขนาดยาตามระดับเกล็ดเลือด และอาการเลือดออก (prednisolone ถูกทำลายที่รกโดยเอนไซม์ 11-beta-hydroxylase จึงผ่านรกสู่ทารกน้อยกว่า dexamethasone) ถ้าคอร์ติโคสเตียรอยด์ไม่ได้ผล หรือเกิดผลข้างเคียงมากจากคอร์ติโคสเตียรอยด์ หรือต้องเพิ่มระดับเกล็ดเลือดโดยด่วน จึงพิจารณาให้ IVIg ถ้ายังไม่ได้ผลและจำเป็นต้องรักษา มีทางเลือกอื่นๆ คือ IV anti-D, methylprednisolone (1 กรัม/วัน × 3 วัน), azathioprine, cyclosporin A และการตัดม้าม (ถ้าเป็นไปได้ควรทำในไตรมาสที่สอง เพราะในไตรมาสแรกจะเสี่ยงต่อการแท้ง และในไตรมาสที่สามจะผ่าตัดลำบากเพราะมดลูกโตมาก)

• สำหรับการคลอดให้เลือกวิธีคลอดตามข้อบ่งชี้ทางสูติกรรม และหลีกเลี่ยงหัตถการที่เสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในทารก เช่น การใช้ vacuum, การใช้คีม forceps และควรตรวจเลือดทารกหลังคลอดดูระดับเกล็ดเลือดก่อนฉีดวิตามินเคเข้ากล้ามทารก เพราะทารกที่คลอดจากแม่ที่เป็น ITP อาจมีเกล็ดเลือดต่ำได้ ซึ่งถ้าเกล็ดเลือดทารกต่ำมักจะต่ำมาก (nadir) ในช่วง 2-5 วันหลังคลอด และอาจต่ำอยู่นานเป็นเดือน โดยไม่สามารถทำนายก่อนคลอดได้ว่าทารกจะมีเกล็ดเลือดต่ำหรือไม่จากระดับเกล็ดเลือดแม่ ระดับ platelet antibody และประวัติการตัดม้ามในแม่ แต่พบว่าถ้าทารกคนก่อนหน้านี้มีเกล็ดเลือดต่ำ ทารกคนนี้ก็มักจะมีเกล็ดเลือดต่ำเช่นกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009;113:2386-93.
2. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011; 117:4190-207.
3. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115:168-86.
4. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Lenone G, Gugliotta L, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. Blood 2007; 109:1401-7.
5. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. Blood 2012; 120:960-9.
6. Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger I. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. Haematologica 2006;91:1041-5.
7. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. Blood 2004; 104:2623-34.

75 Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

ยิ่งยง ชินธรรมมิตร์

บทนำ

- Thrombotic thrombocytic purpura (TTP) เป็นโรคในกลุ่ม thrombotic microangiopathy (TMA) ซึ่งอาจเป็นแบบปฐมภูมิ (primary) คือไม่มีสาเหตุ หรือเป็นแบบทุติยภูมิ (secondary) คือสัมพันธ์กับโรคหรือภาวะร่วมอื่นๆ เช่น หลังปลูกถ่ายไขกระดูก โรคมะเร็ง ยา (ผ่านกลไก autoimmune เช่น ticlopidine, quinine; ผ่านกลไก toxic เช่น cyclosporin A, gemcitabine, mitomycin C, clopidogrel, bevacizumab) การติดเชื้อเอชไอวี การตั้งครรภ์ autoimmune disease (เช่น SLE, Sjogren's syndrome) เป็นต้น
- พยาธิกำเนิดของโรคเกิดจากการขาด ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่ตัด ultra large vWF multimers (uLvWF) ให้เป็นสายสั้นลง (vWF-cleaving protease) ทำให้มี uLvWF เหลือมากซึ่งถูกกระตุ้นโดยภาวะการไหลเวียนรวดเร็ว (shear stress) เกิดการจับกลุ่มกับเกล็ดเลือดเกิด vWF-platelet thrombi อุดตันหลอดเลือดขนาดเล็ก ทำให้เกล็ดเลือดต่ำ อวัยวะขาดเลือด เม็ดเลือดแดงฉีกขาดเป็นเศษจากการผ่าน vWF-platelet thrombi ที่อุดตันหลอดเลือดอยู่ โดย ADAMTS13 ส่วนใหญ่สร้างจากเซลล์ stellate ในตับ ส่วนน้อยจากเซลล์บุหลอดเลือด (vascular endothelial cell), renal glomerular podocyte และมีปริมาณเล็กน้อยในเกล็ดเลือด
- Acute TTP มี 2 ชนิดคือ hereditary TTP หรือ Upshaw-Schulman syndrome และ acquired TTP ซึ่งชนิดหลังพบบ่อยกว่า
- Hereditary หรือ familial TTP เกิดจากความผิดปกติของ ADAMTS13 gene บนโครโมโซม 9q34 ทำให้เกิดการขาด ADAMTS13 ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive
- Acquired TTP เกิดจาก anti-ADAMTS13 IgG autoantibodies ซึ่งไปยับยั้งการทำงานหรือเร่งการกำจัด ADAMTS13

การวินิจฉัย

- อาการทางคลินิกมักมีอาการใน pentad คือ

1. Microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) พบร้อยละ 100
2. Thrombocytopenia พบร้อยละ 100
3. Fever พบร้อยละ 22
4. Renal dysfunction พบร้อยละ 18 เช่น non-oliguric azotemia, abnormal urinalysis
5. Neurological symptom พบร้อยละ 64 เช่น ปวดศีรษะ สับสน ซึม อ่อนแรงเฉพาะที่ ชัก

- การวินิจฉัยแยกโรคที่สำคัญ คือ disseminated intravascular coagulation (DIC) และ SLE/vasculitis ถ้าผู้ป่วยเป็นหญิงตั้งครรภ์ ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับ preeclampsia, HELLP (Hemolysis Elevated Liver enzyme Low Platelets)
- Hemolytic uremic syndrome (HUS) มีลักษณะเด่นคือ ไตวายชนิดมีปัสสาวะน้อย (acute oliguric or anuric renal failure) และมักไม่มี ADAMTS13 deficiency โดย Shiga-toxin associated HUS มักไม่ตอบสนองต่อ plasma exchange
- Atypical HUS จะไม่มีประวัติท้องเสียร่วม พบว่าผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 60 สัมพันธ์กับ complement regulatory defect และมักตอบสนองต่อ plasma exchange น้อย แต่ตอบสนองต่อยา eculizumab ซึ่งเป็น humanized anti-C5 complement monoclonal antibody
- การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญคือ CBC & blood smear (พบ anemia, thrombocytopenia, schistocytes, spherocyte, polychromasia, +/-NRBC), LDH (ค่า LDH สูงขึ้นมากจาก hemolysis และ organ ischemia), DIC profile (coagulogram ปกติ หรือพบค่า PT ยาวกว่าปกติเล็กน้อย, fibrinogen ปกติ, D-dimer ปกติ หรือเพิ่มขึ้น ซึ่งค่าอาจสูงมากเป็นหลายๆ พันได้), direct Coombs' test (ผลเป็นลบ) สำหรับการตรวจอื่นๆ ที่มักมีการส่งตรวจ แต่ไม่จำเพาะกับโรคคือ bilirubin (มักพบ indirect hyperbilirubinemia จาก hemolysis), urinalysis (อาจพบ proteinuria, hematuria, granular cast), CT brain (มักปกติ), ANA (อาจ positive ได้), bone marrow study (พบ erythroid hyperplasia, increased megakaryocytes)
- การตรวจ ADAMTS13 level ไม่ช่วยในการตัดสิน

การรักษา แต่ช่วยทำนายโอกาสเกิดโรคกลับเป็นซ้ำ (relapse) โดยระดับ ADAMTS13 <10% จะมีโอกาสเกิดโรคกลับเป็นซ้ำมากขึ้น

- เปรียบเทียบ TTP และ DIC ดัง **ตารางที่ 75.1**

การรักษา

- พิจารณาเริ่มรักษาเมื่อมีครบ 3 ข้อ คือ (1) MAHA, (2) thrombocytopenia, (3) exclude โรคหรือภาวะอื่นที่ทำให้เกิด MAHA + thrombocytopenia ได้แก่ DIC, SLE/vasculitis, preeclampsia, HELLP, infective endocarditis, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), malignant hypertension, catastrophic antiphospholipid syndrome

ตารางที่ 75.1 เปรียบเทียบ TTP และ DIC

	TTP	DIC
Hemolysis		
Schistocytes	+++	0 - ++
Elevated LDH level	+++	+ - +++
Elevated bilirubin level	Indirect เด่น	ไม่มีหรือ direct เด่น
Reticulocytosis	+++	0 - +
Hemostasis		
Thrombocytopenia	++ - +++	0 - +++
Coagulogram	ปกติ	มักยาว
Elevated D-dimer level	0 - ++	++ - +++
Platelet transfusion	Contraindicated	Helpful

- การรักษาหลักคือ plasma exchange 1-1.5 เท่าของปริมาตรพลาสมาในร่างกาย (ใช้ frozen plasma (FFP) ในการทดแทน ADAMTS13 ไม่ใช้ human albumin เหมือนในกรณีโรค myasthenia gravis) เพื่อล้างเอา anti-ADAMTS13 autoantibody ออกและทดแทน ADAMTS13 ถ้าไม่สามารถทำ plasma exchange ได้ทันทีให้รักษาด้วยการให้ FFP 30 มล./กก./วัน ไปก่อน (สำหรับ hereditary TTP อาจให้การรักษาด้วย FFP infusion ก็พอ) นอกจากนี้มักมีการให้สเตียรอยด์ร่วมด้วยใน acquired TTP และต้องให้การรักษาโรคหรือภาวะที่พบร่วม
- ห้ามให้เกล็ดเลือดถ้าไม่มีเลือดออกรุนแรง เพราะอาจทำให้อาการผู้ป่วยทรุดลงได้ สำหรับการแทงสายสวนหลอดเลือดใหญ่เพื่อเตรียมทำ plasma exchange ให้ทำโดยผู้ชำนาญและไม่จำเป็นต้องให้เกล็ดเลือดก่อนแทง
- การติดตามผลการรักษา คือ ติดตามอาการผิดปกติที่เคยมีอยู่ ติดตาม Hb, platelet count, blood smear และ LDH นอกจากนี้ต้องเฝ้าระวังการติดเชื้อแทรกซ้อน โดยเฉพาะอย่างยิ่งการติดเชื้อที่สายสวนหลอดเลือดใหญ่ (central venous catheter) ควรทำ plasma exchange ทุกวันจนอาการปกติ และผลเลือดปกติ แล้วแนะนำให้ทำต่ออีก 2-3 วันจึงหยุด ในกรณีที่โรคกลับเป็นซ้ำอาจให้ FFP infusion ต่อในขนาดลดลงทีละน้อยอีกเป็นสัปดาห์เพื่อลดโอกาสโรคกำเริบซ้ำ
- นิยามศัพท์สำหรับโรค TTP
  - Treatment response คือได้ผลตอบสนองต่อการรักษา หมายถึง เกล็ดเลือดมากกว่า 150×10^9/L เป็นเวลาสองวันติดกันร่วมกับค่า LDH ปกติ และอาการผิดปกติทางระบบประสาททรงตัวหรือดีขึ้น

ตารางที่ 75.2 การตอบสนองต่อการรักษาของ acquired TTP ชนิดต่างๆ

	Plasma exchange	ยากดภูมิคุ้มกัน	ข้อควรคำนึง
Idiopathic TTP	+++	++	
Pregnancy related	+++	+	ครรภ์ถัดๆไปมักไม่เป็นอีก
Autoimmune related	+	+++	มักเรื้อรัง
Bloody diarrhea (adult)	+	-	*E. coli* O157:H7
Acute immune-mediated drug toxicity	+	-	Quinine, ticlopidine
Cumulative dose-dependent drug toxicity	?	?	Mitomycin-C, gemcitabine, cyclosporin A
Stem cell transplant	+/-	-	อาการไตเด่น

- Durable treatment response คือได้ผลตอบสนองต่อการรักษาอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 30 วันหลังหยุด plasma exchange

- Exacerbation หมายถึง โรคกำเริบภายใน 30 วันหลังตอบสนองต่อการรักษา (treatment response) แล้ว

- Relapse หมายถึง โรคกำเริบหลังจาก 30 วัน หลังตอบสนองต่อการรักษาแล้ว

- Refractory disease หมายถึงไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่ 30 วันหลังการรักษา และ/หรือ ไม่ได้การตอบสนองอย่างต่อเนื่องที่ 60 วันหลังการรักษา

- ทางเลือกของการรักษาในกรณีไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน คือ twice daily plasma exchange, vincristine, cyclophosphamide, azathioprine, IVIg, cyclosporin A, rituximab, splenectomy

- การตอบสนองต่อการรักษาของ acquired TTP ชนิดต่างๆ แสดงในตารางที่ 75.2

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Moake J. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and other thrombotic microangiopathies. Best Pract Res Clin Haematol 2009;22:567-76.
2. Osborn JD, Rodgers GM. Update on thrombotic thrombocytopenic purpura. Clin Adv Hematol Oncol 2011;9:531-6.

76 Bleeding Disorder

ยิ่งยง ชินธรรมมิตร์

บทนำ

- การหาสาเหตุปัญหาเลือดออก เริ่มด้วยการตอบ 3 คำถามคือ

1. เป็นปัญหาเลือดออกเฉพาะที่ (local bleeding) หรือปัญหาในระบบห้ามเลือด (systemic bleeding)

2. ถ้าเป็นปัญหาในระบบห้ามเลือด เป็นที่ระบบห้ามเลือดปฐมภูมิ (primary hemostatic defect: platelet and blood vessel) หรือทุติยภูมิ (secondary hemostatic defect: coagulation and fibrinolysis)

3. เป็นความผิดปกติแต่กำเนิด (inherited) หรือเกิดขึ้นในภายหลัง (acquired)

- การตอบคำถามเหล่านี้เริ่มจากการถามรายละเอียดเกี่ยวกับเลือดออกครั้งนี้ และในอดีต รวมทั้งประวัติประจำเดือน การผ่าตัด ถอนฟัน ขูดหินปูน การคลอด การรักษาที่ได้รับ โรคประจำตัว ประวัติยา และประวัติเลือดออกผิดปกติในครอบครัว
- ถ้ามีเลือดออกที่เดียวเท่านั้น เช่น จากรูจมูกข้างเดียว จากเหงือกหนึ่งจุด ให้ตรวจหาพยาธิสภาพที่ตรงนั้นก่อน เพราะมักเป็นปัญหาเลือดออกเฉพาะที่ การรักษาก็มักเป็นการรักษาเฉพาะที่ (local treatment) แต่ถ้ามีเลือดออกหลายตำแหน่ง ควรนึกถึงปัญหาในระบบห้ามเลือด
- Primary hemostatic defect มักมีเลือดออกที่ผิวหนังและเยื่อบุ (mucocutaneous bleeding) เช่น ที่เหงือก เยื่อบุตาขาว ประจำเดือนมาก เป็นต้น และถ้ามีบาดแผลหรือผ่าตัด เลือดมักออกต่อเนื่องตั้งแต่แรก (immediate bleeding) ตรวจร่างกายอาจพบจุดเลือดออก (petechiae) ซึ่งบ่งถึงเกล็ดเลือดต่ำ อาจพบจ้ำเขียวตื้นๆ ไม่นูน (superficial ecchymosis) สำหรับภาวะเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ (platelet dysfunction) จะเป็นจ้ำ (bruise) ไม่ใช่จุดเลือดออก
- Secondary hemostatic defect อาจพบเลือดออกตามผิวหนังเป็นจ้ำเขียวขนาดใหญ่นูน หรือคลำเป็นก้อนใต้ผิวหนัง (deep ecchymosis) พบก้อนเลือด (hematoma) ที่เนื้อเยื่อ ที่กล้ามเนื้อ ถ้ามีบาดแผลหรือผ่าตัด เลือดจะออกน้อยลงในช่วงแรกแล้วซึมออกมากขึ้นไม่หยุดในเวลาต่อมา (delayed bleeding) ถ้ามีเลือดออกในข้อ (hemarthrosis) ในผู้ชายต้องสงสัยฮีโมฟิเลีย ถ้าพบเลือดไหลซึมไม่หยุดตามตำแหน่งที่เจาะเลือดต้องสงสัยภาวะ hyperfibrinolysis
- ถ้ามีอาการเลือดออกตั้งแต่เด็ก หรือมีประวัติเลือดออกผิดปกติในครอบครัว ต้องสงสัย inherited disorder แต่ถ้ามีประวัติเคยผ่าตัด ถอนฟันได้ปกติโดยไม่มีเลือดออกมาก หรือมีอาการเลือดออกเมื่ออายุมากให้สงสัย acquired disorder
- สาเหตุเลือดออกผิดปกติจากปัญหาในระบบห้ามเลือดปฐมภูมิและทุติยภูมิแสดงใน **ตารางที่ 76.1** โดยแบ่งตามความผิดปกติแต่กำเนิด และที่เกิดขึ้นในภายหลัง
- การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นคือ CBC (เพื่อดูปริมาณ และการติดสีของเกล็ดเลือด) และ coagulogram
- แนวทางการหาสาเหตุเลือดออกผิดปกติแสดงใน **ภาพที่ 76.1**

Thrombocytopenia

- นิยามคือ เกล็ดเลือดน้อยกว่า 150,000 ตัว/มม.^{3} แต่เริ่มมีความสำคัญในการหาสาเหตุเมื่อเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 ตัว/มม.^{3}
- ระดับเกล็ดเลือดมีความสัมพันธ์กับอาการเลือดออก
  - น้อยกว่า 100,000 ตัว/มม.^{3} เริ่มพบ bleeding time ยาวเพิ่มขึ้น
  - น้อยกว่า 50,000 ตัว/มม.^{3} มีเลือดออกง่าย หยุดยากหลังกระแทกหรือผ่าตัด
  - น้อยกว่า 10,000-20,000 ตัว/มม.^{3} มีเลือดออกเองตามผิวหนังและเยื่อบุ
  - น้อยกว่า 5,000 ตัว/มม.^{3} เสี่ยงต่อเลือดออกเองในสมอง
- นอกจากระดับเกล็ดเลือดแล้วอาการเลือดออกยังสัมพันธ์กับปัจจัยอื่นๆ คือ การทำงานของเกล็ดเลือด การห้ามเลือดทุติยภูมิ ภาวะซีด และปัญหาเฉพาะที่
- สาเหตุมี 4 กลุ่มคือ

1. เกล็ดเลือดต่ำปลอม (pseudothrombocytopenia)

2. มีการทำลายเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น

3. มีการสร้างเกล็ดเลือดลดลง

4. Dilution (massive transfusion) หรือ sequestration (hypersplenism)

• ในการหาสาเหตุเกล็ดเลือดต่ำมีขั้นตอนดังนี้

■ ถ้าไม่มีอาการเลือดออกจากเกล็ดเลือดต่ำเลยให้ดูเสมียร์เลือด เพื่อดูว่าเกล็ดเลือดต่ำจริงหรือต่ำปลอม ถ้าต่ำปลอมจากเกล็ดเลือดเกาะกลุ่ม (platelet clumping) และ/หรือเกล็ดเลือดเกาะรอบผิวเม็ดเลือดขาว (platelet satellitism) ให้ส่งเลือดตรวจใหม่โดยใช้ heparin หรือ citrate แทน (ซึ่งในบางรายก็อาจยังพบเกล็ดเลือดเกาะกลุ่มอยู่) หรือเสมียร์เลือดจากปลายเข็มที่เจาะเลือดโดยตรง หรือรีบตรวจเลือดที่ไม่มีสารต้านการแข็งตัวของเลือดทันทีหลังเจาะ

■ อาศัยข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยว่ามีประวัติหรืออาการของโรคกลุ่มใดอยู่หรือไม่ที่สัมพันธ์กับภาวะเกล็ดเลือดต่ำได้บ่อยเช่น

- โรคติดเชื้อ เช่น ไข้เลือดออก, มาลาเรีย, septicemia, เอชไอวี

- โรคออโตอิมมูน เช่น SLE, Graves' disease

- โรคมะเร็ง เช่น acute leukemia, lymphoma, prostate cancer

- ยาเคมีบำบัด การฉายรังสีบริเวณกระดูกเชิงกราน กระดูกสันหลัง

- โรคตับแข็งให้สงสัย hypersplenism จาก portal hypertension ซึ่งเกล็ดเลือดมักต่ำไม่มากคือมักไม่ต่ำกว่า 50,000 ตัว/มม.[3]

- Massive blood transfusion มักพบในผู้ป่วยศัลยกรรม และสูติกรรม

■ ถ้าตรวจร่างกายพบม้ามโต ให้สงสัย hypersplenism, acute leukemia, chronic lymphocytic leukemia, lymphoma, Evans syndrome (AIHA + ITP), primary myelofibrosis, malaria, infective endocarditis, HIV with disseminated infection

■ ถ้าเกล็ดเลือดต่ำเด่นอย่างเดียว โดยไม่ซีด และเม็ดเลือดขาวปกติ ให้นึกถึงสาเหตุที่พบบ่อยก่อนคือ 1. ITP (ดูบท ITP), 2. ยา เช่น sulfa, valproate, vancomycin, rifampicin, unfractionated heparin, quinine, gold และ 3. DIC ซึ่งต้องมีสาเหตุของ DIC ร่วมด้วยจึงจะวินิจฉัยได้ เช่นโรคติดเชื้อ โรคมะเร็ง aortic aneurysm พิษงูแมวเซา, trauma, Kasabach-Merritt syndrome, abruptio placentae, dead fetus in utero, amniotic-fluid embolism, septic abortion, severe HELLP syndrome, hemolytic transfusion reaction

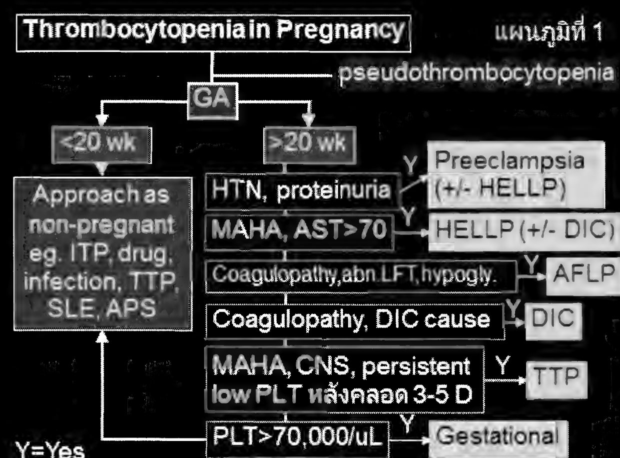
■ ถ้ามีภาวะซีดชัดเจนร่วมด้วย ให้ซักประวัติ onset ของภาวะซีด ถ้าเกิดก่อนหรือพร้อมกับภาวะเลือดออกจากเกล็ดเลือดต่ำให้สงสัย aplastic anemia, acute leukemia, TTP (ดูบท TTP), PNH, myelodysplastic syndrome (MDS), megaloblastic anemia, myelophthisis ถ้าซีดเกิดภายหลังภาวะเลือดออกจากเกล็ดเลือดต่ำ และระดับความซีดสัมพันธ์กับปริมาณการเสียเลือด ให้คิดเหมือนเกล็ดเลือดต่ำเด่นอย่างเดียว

■ ถ้าเกล็ดเลือดต่ำแต่ไม่มีอาการเลือดออกร่วมกับมีประวัติเกล็ดเลือดต่ำในครอบครัวด้วยให้สงสัย hereditary thrombocytopenia

■ เกล็ดเลือดต่ำในหญิงตั้งครรภ์ ให้แยกตามอายุครรภ์ (**ภาพที่ 76.1**)

- ในช่วงครึ่งหลังของอายุครรภ์ (> 20 สัปดาห์) ให้คิดถึงภาวะแทรกซ้อนที่พบในหญิงตั้งครรภ์ก่อนคือ preeclampsia, HELLP, DIC, acute fatty liver in pregnancy, TTP และ gestational thrombocytopenia ซึ่งอาศัยการวินิจฉัยด้วยการตัดสาเหตุอื่นออก และระดับเกล็ดเลือดกลับมาปกติได้เองหลังคลอด หากไม่เข้ากับสาเหตุแทรกซ้อนใดๆ จึงคิดถึงสาเหตุทั่วไปที่พบได้ในหญิงที่ไม่ตั้งครรภ์

- ในช่วงครึ่งแรกของอายุครรภ์ ให้คิดเหมือน



ภาพที่ 76.1 แนวทางการหาสาเหตุเกล็ดเลือดต่ำในหญิงตั้งครรภ์

หญิงที่ไม่ตั้งครรภ์

- การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมขึ้นกับข้อมูลเบื้องต้นทางคลินิกและผล CBC ว่าสงสัยโรคอะไรบ้าง โดยทั่วไปมักเริ่มจากการดูเสมียร์เลือดเพื่อดู
  - เกล็ดเลือดต่ำจริงหรือต่ำปลอมจากเกล็ดเลือดเกาะกลุ่ม
  - รูปร่างเม็ดเลือดแดง

- Schistocytes: TTP (พบ 2+-3+), DIC (พบ 0-1+)

- Spherocytes & polychromasia: Evans syndrome (พบ 1+-2+), TTP (พบ 1+-2+), DIC (พบ 0-1+)

- Hypochromic microcytic RBC: iron deficiency from chronic bleeding

- Macroovalocyte (+ hypersegmented neutrophils): megaloblastic anemia

- Ring form of malaria

- Dimorphic RBC เช่น hypochromic microcytic + normochromic macrocytic RBC: MDS

- Polychromasia, anisocytosis, some hypochromic RBC: PNH

  - เม็ดเลือดขาว

- Atypical lymphocyte: ไข้เลือดออก, มาลาเรีย, typhus, leptospirosis

- Toxic granules, left shift: septicemia

- Blast cells: acute leukemia

- Leucopenia with relative lymphocytosis: aplastic anemia

- Leukoerythroblastosis (NRBC, metamyelocyte, myelocyte): myelophthisis

- Pseudo-Pelger-Huët anomaly, hypogranular neutrophil: MDS

- Absolute lymphocytosis: chronic lymphocytic leukemia

- White cell inclusions: hereditary macrothrombocytopenia เช่น May-Hegglin anomaly

- การเจาะไขกระดูก ทำเมื่อ

1. ยังไม่ทราบสาเหตุเกล็ดเลือดต่ำจากข้อมูลทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการในโรคที่สงสัย

2. สงสัยโรคที่ต้องวินิจฉัยจากไขกระดูกเช่น aplastic anemia, acute leukemia, myelophthisis

3. ให้การรักษาโรคที่สงสัยแล้วเกล็ดเลือดต่ำไม่ดีขึ้น

Platelet Dysfunction

- แบ่งกลุ่มเป็นความผิดปกติแต่กำเนิดและเกิดขึ้นในภายหลังดัง **ตารางที่ 76.1**

- ความผิดปกติแต่กำเนิดพบน้อย มักมีอาการเลือดออกตั้งแต่เด็ก อาจมีอาการอื่นร่วมด้วยเช่น ต้อกระจก การได้ยินลดลงจากระบบประสาทผิดปกติ ไตอักเสบ ไม่มีกระดูก radius เป็นต้น ต้องอาศัยการตรวจเพิ่มเติมเพื่อจำแนกชนิด เช่น เสมียร์เลือดเพื่อดูขนาดและแกรนูลของเกล็ดเลือด, platelet aggregation test, vWF panel, electron microscopy, flow cytometry

- ความผิดปกติที่เกิดขึ้นในภายหลังพบบ่อยกว่า ซึ่งมักจะสงสัยเมื่อ

1. มีโรคหรือภาวะที่สัมพันธ์กับเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติอยู่ (**ตารางที่ 76.1**) หรือ

2. มีเลือดออกผิดปกติโดยที่ระดับเกล็ดเลือดปกติและ coagulogram ปกติ

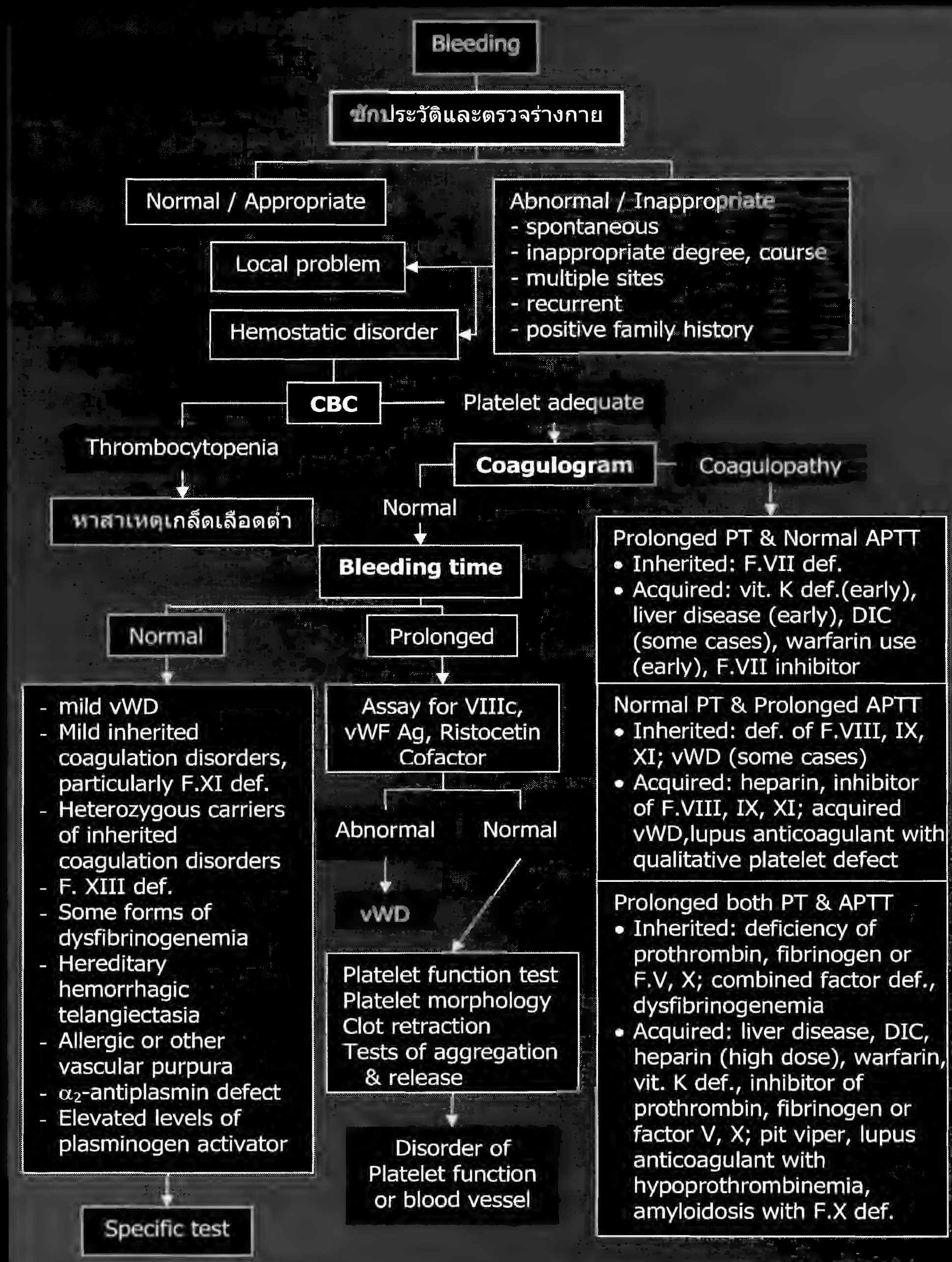
- การตรวจ bleeding time ต้องแปลผลด้วยความระมัดระวังเนื่องจากเป็นการตรวจที่ขึ้นกับผู้ทำการตรวจอย่างมาก และไม่มีระบบตรวจสอบเปรียบเทียบมาตรฐานเหมือนการตรวจอื่นๆ และบางครั้งผลที่ได้ไม่สัมพันธ์การความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก ไม่แนะนำให้ตรวจ bleeding time ถ้าระดับเกล็ดเลือดต่ำ ซีด (ฮีมาโตคริต < 30%) หรือมี hypofibrinogenemia เพราะเกิดผลบวกลวงได้

- การตรวจ platelet aggregation test ในกลุ่มที่ความผิดปกติเกิดขึ้นในภายหลัง ไม่มีรูปแบบจำเพาะเหมือนในกลุ่มความผิดปกติแต่กำเนิด โดยถ้ามีความผิดปกติเพียงการตอบสนองต่อสารกระตุ้นเกล็ดเลือด epinephrine หรือ ADP อย่างใดอย่างหนึ่งเท่านั้น ถือว่าไม่จำเพาะ อาจพบได้ในคนปกติ แต่ถ้ามีความผิดปกติต่อสารกระตุ้นเกล็ดเลือดหลายๆชนิด หรือต่อคอลลาเจน หรือต่อ ristocetin ช่วยสนับสนุนว่ามีความผิดปกติของการทำงานของเกล็ดเลือด

Coagulopathy

- การแปลผล coagulogram เบื้องต้นแสดงใน **ภาพที่ 76.2** และ **ตารางที่ 76.1**

- ถ้าฮีมาโตคริต > 55% อาจทำให้เกิดค่า coagulogram ยาวกว่าปกติเป็นผลบวกปลอมได้ เกิดจากมี



ภาพที่ 76.2 แนวทางการสืบค้นสาเหตุของภาวะเลือดออกผิดปกติ

สัดส่วนปริมาณพลาสมาลดลงในหลอดเลือดส่งตรวจซึ่งมีปริมาณ citrate คงที่ทำให้เกิด citrate excess แนะนำให้เจาะเลือดส่งตรวจใหม่โดยตวงปริมาณ citrate ในหลอดเลือดส่งตรวจให้น้อยลงตามสัดส่วนฮีมาโตคริตที่เพิ่มขึ้น

- ถ้า PT ยาวกว่าปกติ และ APTT ปกติ ให้อาศัยข้อมูลทางคลินิกว่าเข้าได้กับสาเหตุใด เช่น กินยา warfarin อยู่, มีความเสี่ยงต่อการขาดวิตามินเคอยู่ (เช่นไม่กินผักและได้ยาปฏิชีวนะ หรือมีภาวะท่อน้ำดีอุดตันร่วมกับได้รับยาปฏิชีวนะ), เป็นโรคตับหรือมีอาการทางคลินิกของโรคตับแข็งหรือตรวจการทำงานของตับพบผลเข้าได้กับโรคตับแข็ง, มีโรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุของ DIC ร่วมกับพบเกล็ดเลือดต่ำถ้ามีข้อมูลเพียงพอก็ให้การรักษาสาเหตุนั้นๆ ส่วนใหญ่มักไม่ต้องตรวจหาระดับ factor VII แต่ถ้าสงสัยว่าเป็น congenital F.VII deficiency หรือให้การรักษาแล้วผลเลือดไม่ดีขึ้น จึงส่งตรวจหาระดับ F.VII และถ้าผลระดับ F.VII ปกติ ให้สงสัย mild deficiency of fibrinogen สำหรับ F.VII inhibitor พบน้อยมากๆ ดังนั้นส่วนใหญ่ไม่ต้องตรวจ mixing test

- ถ้า APTT ยาวกว่าปกติ และ PT ปกติ ให้ตรวจสอบดูว่ามีการปนเปื้อนเฮปารินหรือไม่ ถ้าไม่มี ให้แยกเป็น 2

ตารางที่ 76.1 สาเหตุเลือดออกผิดปกติจากปัญหาในระบบห้ามเลือด

		ความผิดปกติแต่กำเนิด	ความผิดปกติที่เกิดขึ้นในภายหลัง
Primary hemostatic defect	Thrombocytopenia	Bernard-Soulier syndrome, May-Hegglin anomaly, Fechtner syndrome, Sebastian syndrome, Epstein syndrome ฯลฯ	ITP, aplastic anemia, acute leukemia, TTP, myelophthisis, MDS, infection, DIC, hypersplenism, hemophagocytic syndrome, amegakaryocytic thrombocytopenia
	Platelet dysfunction	vWD, Glanzmann's thrombasthenia, Bernard-Soulier syndrome, storage pool disease, Wiskott-Aldrich syndrome, platelet receptor defects	APDE, antiplatelet agent, uremia, liver disease, CML, PV, ET, PMF, paraproteinemia, MDS, acquired vWD, DIC, cardiopulmonary bypass
	Blood vessel disorder	Hereditary hemorrhagic telangiectasia, Ehlers-Danlos syndrome	Scurvy, senile purpura, amyloidosis, glucocorticoid excess, purpura simplex
Secondary hemostatic	PT ปกติ & APTT ยาวผิดปกติ	Hemophilia A, hemophilia B, vWD, congenital def. of F.XI	Heparin, inhibitor of F.VIII, F.IX หรือ F.XI, acquired vWD, amyloidosis with F.IX def., dengue infection (some cases)
	PT ยาวผิดปกติ & APTT ปกติ	Congenital def. of F.VII	Liver disease, DIC, vitamin K def., warfarin, F.VII inhibitor, mild def. of fibrinogen
	PT & APTT ยาวผิดปกติ	Congenital def. of F.X, V, prothrombin หรือ fibrinogen; congenital combined def. of V&VIII หรือ II&VII&IX&X; dysfibrinogenemia	Liver disease, DIC, vitamin K def., heparin, warfarin, pit viper, inhibitor of F.X, V, prothrombin หรือ fibrinogen, amyloidosis with F.X def., massive transfusion, lupus anticoagulant with hypoprothrombinemia
	PT & APTT ปกติ	Congenital F.XIII def., mild congenital def. of F.XI, α_2-antiplasmin defect	Acquired F.XIII def.

APDE=acquired platelet dysfunction with eosinophilia, CML=chronic myeloid leukemia, def.=deficiency, DIC=disseminated intravascular coagulation, ET=essential thrombocythemia, ITP=immune thrombocytopenia, MDS=myelodysplastic syndrome, PMF=primary myelofibrosis, PV=polycythemia vera, TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura, vWD=von Willebrand disease

กลุ่มคือ

■ มีอาการเลือดออก แล้วแปลผล mixing study แยกเป็น 2 กลุ่มคือ

- Correctable: deficiency of F.VIII, IX, XI, vWD
- Uncorrectable: inhibitor of F.VIII, IX, XI

■ ไม่มีอาการเลือดออก แล้วแปลผล mixing study แยกเป็น 2 กลุ่มคือ

- Correctable: F.XII deficiency, deficiency of prekallikrein, high-molecular-weight kininogen (HMWK)
- Uncorrectable: lupus anticoagulant, inhibitor of F.XII, prekallikrein, HMWK

หลังจากแปลผล mixing study แล้วจึงค่อยส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันโรคที่สงสัยต่อไปเช่น factor assay, inhibitor assay, specific test for lupus anticoagulant

● ถ้าทั้ง PT และ APTT ยาวกว่าปกติ ให้ตรวจ thrombin time (TT) หรือตรวจ fibrinogen activity แล้วแปลผลเป็น 2 กลุ่มคือ

■ Hypofibrinogenemia: congenital hypofibrinogenemia, DIC, liver disease, heparin, pit viper, dysfibrinogenemia

■ TT ปกติ หรือผล fibrinogen ปกติ ให้ตรวจระดับ F.V, X, prothrombin และตรวจ mixing study

- F.V ต่ำผิดปกติ: congenital F.V deficiency (F.X, prothrombin ปกติ, mixing APTT พบ correctable), liver disease, DIC, F.V inhibitor (F.X และ prothrombin ปกติหรือต่ำเล็กน้อยและ mixing APTT พบ uncorrectable)
- ถ้า F.V ปกติ: congenital F.X deficiency, congenital prothrombin deficiency, congenital combined de-

ficiency of F.II & VII & IX & X, warfarin (prothrombin, FVII, IX, X ต่ำ), vitamin K deficiency (ผลเลือดเหมือนกินยา warfarin), amyloidosis with F.X deficiency, lupus anticoagulant with hypoprothrombinemia (prothrombin ต่ำชัดเจน, mixing APTT พบ uncorrectable แต่ mixing PT พบ correctable, positive lupus anticoagulant)

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Wong EY, Rose MG. Why does my patient have thrombocytopenia? Hematol Oncol Clin North Am 2012;26:231-52.
2. Klein K, Hartman SK, Teruya J, Hui SK. An algorithmic approach to coagulation testing. Dis Mon 2012;58:431-9.
3. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. Mayo Clin Proc 2007;82:864-73.
4. Hayward CP, Moffat KA, Raby A, Israels S, Plumhoff E, Flynn G, et al. Development of North American consensus guidelines for medical laboratories that perform and interpret platelet function testing using light transmission aggregometry. Am J Clin Pathol 2010;134:955-63.

77 Thrombophilia

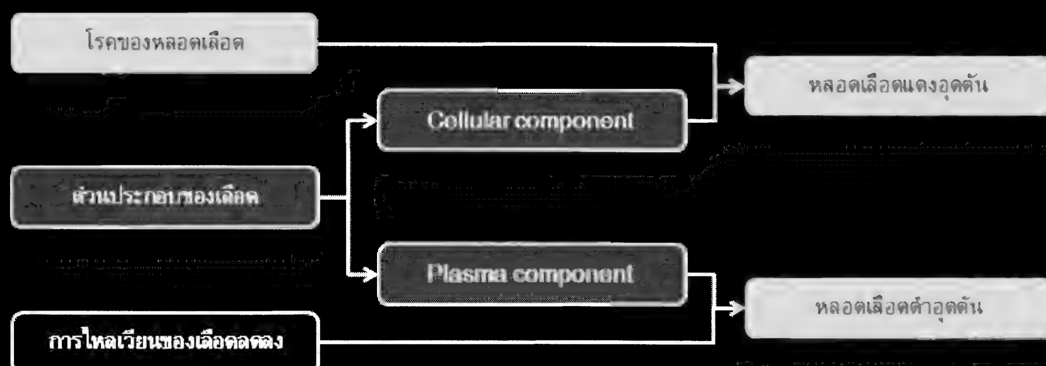
ธีระ ฤชุตระกูล

นิยาม

- Thrombophilia หรือ hypercoagulable state หมายถึง ภาวะหลอดเลือดอุดตันที่มีสาเหตุจากความผิดปกติในส่วนประกอบของเลือด

การวินิจฉัย

- สาเหตุของหลอดเลือดอุดตัน ประกอบด้วยโรคของหลอดเลือด การไหลเวียนของเลือดลดลง หรือความผิดปกติในส่วนประกอบของเลือด ซึ่งอาจจะเป็นส่วนของเม็ดเลือดหรือโปรตีนในเลือด โดยหลอดเลือดแดงอุดตันมักจะเกิดจากโรคของหลอดเลือดหรือมีความผิดปกติของเม็ดเลือด (สูงผิดปกติ) แต่การอุดตันของหลอดเลือดดำมักจะมีสาเหตุจากการไหลเวียนเลือดที่ช้าลงหรือมีความผิดปกติของโปรตีนในเลือด เช่น มี coagulation factors สูงขึ้น, natural anticoagulants ลดลง หรือ ระบบ fibrinolysis ลดลง (**ภาพที่ 77.1**)
- ไม่แนะนำให้หาสาเหตุของความผิดปกติในส่วนประกอบของเลือด (thrombophilia) ในผู้ป่วยหลอดเลือดอุดตันทุกราย เนื่อง thrombophilia พบได้ไม่บ่อย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการมีจำนวนมากขึ้นกับสาเหตุที่เกี่ยวข้องในผู้ป่วยแต่ละราย การตรวจมีราคาสูง และการแปลผลต้องมีความรู้เกี่ยวกับหลักการและวิธีการตรวจ รวมทั้งความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด ควรตรวจหาสาเหตุในผู้ป่วยหลอดเลือดอุดตันที่มีลักษณะทางคลินิกดังต่อไปนี้
  - มีอาการหลอดเลือดอุดตันเป็นครั้งแรกตั้งแต่อายุน้อย เช่น วัยรุ่น เป็นต้น
  - เกิดหลอดเลือดอุดตันเองโดยไม่มีปัจจัยชักนำ (spontaneous หรือ unprovoked)
  - มีประวัติการเป็นโรคหลอดเลือดอุดตันของสมาชิกในครอบครัวมากกว่าหนึ่งคน
  - มีการอุดตันของหลอดเลือดมากกว่าหนึ่งแห่งในเวลาเดียวกัน เช่น มีหลอดเลือดดำที่ขาอุดตันร่วมกับ superficial thrombophlebitis เป็นต้น
  - เป็นการอุดตันของหลอดเลือดในตำแหน่งที่พบได้ไม่บ่อย เช่น หลอดเลือดดำในช่องท้องหรือในสมอง ได้แก่ splenic vein thrombosis, mesenteric vein thrombosis, portal vein thrombosis หรือ sagittal sinus thrombosis เป็นต้น
- ปัจจัยชักนำให้เกิดหลอดเลือดอุดตัน แยกออกเป็น
  - ปัจจัยที่เกิดขึ้นชั่วคราว (transient risk) เช่น การนอนอยู่กับที่นานๆ หลังผ่าตัด การกินยาคุมกำเนิด การตั้งครรภ์ เป็นต้น
  - ปัจจัยที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง (ongoing risk) เช่น อายุที่มากขึ้น โรคมะเร็ง ภาวะ antiphospholipid syndrome เป็นต้น
- แนวทางการหาสาเหตุ (**ตารางที่ 77.1**)
- ในขั้นแรกต้องแยกผู้ป่วยว่าเป็นการอุดตันของหลอดเลือดแดงหรือหลอดเลือดดำ



ภาพที่ 77.1 สมมติฐานการเกิดหลอดเลือดอุดตันของ Rudolf Virchow

- สาเหตุของหลอดเลือดแดงอุดตัน คือ โรคของหลอดเลือดแดงเอง เช่น atherosclerosis, arteritis เป็นต้น และหากสงสัยว่าอาจจะมีภาวะ thrombophilia ร่วม แนะนำให้ตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) เนื่องจากเม็ดเลือดแดงหรือเกล็ดเลือดสูงกว่าปกติมักจะเป็นสาเหตุของหลอดเลือดแดงอุดตัน
- สาเหตุของหลอดเลือดดำอุดตัน คือ การไหลเวียนเลือดลดลง เช่น เป็นอัมพาตที่ขยับแขนขาไม่ได้ หรือมีประวัตินอนอยู่กับที่นานๆ โดยไม่ได้ขยับ หรือหลังผ่าตัด หากไม่มีประวัติดังกล่าวในข้างต้นและเป็นในผู้ป่วยอายุน้อยแนะนำให้ตรวจหาความผิดปกติของโปรตีนในระบบการแข็งตัวของเลือด เช่น การวัดระดับ protein C, protein S และ antithrombin แต่ไม่แนะนำให้ตรวจหาภาวะ activated protein C resistance หรือ prothrombin 20210 mutation ในผู้ป่วยไทย เนื่องจากความผิดปกติทางพันธุกรรมเหล่านี้ไม่พบในประชากรไทย
- ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดดำอุดตันครั้งแรกในชีวิตเมื่ออายุมากและไม่มีสาเหตุชักนำชัดเจน ควรซักประวัติเกี่ยวกับ ไข้เรื้อรัง น้ำหนักลด อาการร่วมอื่นๆ ได้แก่ อุจจาระผิดปกติ ไอเรื้อรัง ปวดกระดูก เพื่อหาสาเหตุที่เกี่ยวข้อง คือ โรคมะเร็งชนิด adenocarcinoma และไม่ควรตรวจหาสาเหตุที่เป็นโรคทางพันธุกรรมเพราะหากมีสาเหตุจากโรคทางพันธุกรรมผู้ป่วยมักมีอาการหลอดเลือดดำอุดตันครั้งแรกตั้งแต่อายุน้อย เช่น heterozygous antithrombin deficiency ควรมีอาการก่อนอายุ 20 ปี, heterozygous protein C หรือ S deficiency ควรมีอาการหลอดเลือดดำอุดตันครั้งแรกเมื่ออายุ 30-40 ปี เป็นต้น

การรักษา

- การตรวจเลือดเพื่อหาสาเหตุของ thrombophilia บางชนิด เช่น protein C, protein S, antithrombin, lupus anticoagulants จะถูกรบกวนโดยยาต้านการแข็ง

ตารางที่ 77.1 แนวทางการหาสาเหตุของ thrombophilia

ชนิดของการตรวจ	โรคที่เป็นสาเหตุ
Complete blood count (CBC)	
Pancytopenia	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)
เกล็ดเลือดต่ำ	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)
	Antiphospholipid syndrome (APS)
	Heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis (HIT/T)
	Disseminated intravascular coagulation (DIC)
Coagulation time	
Activated partial thromboplastin time (aPTT) ยาว	Antiphospholipid syndrome (APS),
	FXII deficiency, high molecular weight kininogen deficiency, prekallekrein deficiency
Natural anticoagulant	
Antithrombin ต่ำ	Antithrombin deficiency
Protein C ต่ำ	Protein C deficiency
Protein S ต่ำ	Protein S deficiency
Lupus anticoagulant	
Lupus anticoagulant	Antiphospholipid syndrome (APS)
Anticardiolipin IgG, IgM	Antiphospholipid syndrome (APS)
Anti β2-glycoprotein 1 IgG, IgM	Antiphospholipid syndrome (APS)
Genetic mutation	
Factor V Leiden mutation	Activated protein C resistance
Prothrombin G20210A polymorphism	Hyperprothrombinemia
Fibrinolytic activity	
Plasminogen ต่ำ	Plasminogen deficiency
Tissue plasminogen activator (PA) ต่ำ	Tissue plasminogen activator deficiency

ตารางที่ 77.2 ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาหลอดเลือดดำอุดตัน

อาการร่วม	ยา	ระยะเวลา
มีปัจจัยชักนำ (provoked)	Antivitamin K	3 เดือน
ไม่มีปัจจัยชักนำ (unprovoked)	Antivitamin K	6-12 เดือน
มีโรคมะเร็งร่วม	Low molecular weight heparin	3-6 เดือน หรือตลอดชีวิต
มีปัจจัยทางพันธุกรรม 1 ชนิด	Antivitamin K	6-12 เดือน
มีปัจจัยทางพันธุกรรมมากกว่า 1 ชนิด	Antivitamin K	12 เดือน หรือตลอดชีวิต
Antiphospholipid syndrome	Antivitamin K	ตลอดชีวิต

ตัวของเลือดที่ผู้ป่วยกำลังได้รับ ดังนั้นต้องแน่ใจว่าได้เจาะเลือดก่อนเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือด

- แต่การตรวจสาเหตุบางอย่างไม่ถูกกระทบโดยยาต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น การตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรม, anticardiolipin IgG, IgM และ anti β2-glycoprotein 1 IgG, IgM เป็นต้น
- หากยังไม่สามารถเจาะเลือดเพื่อตรวจหาสาเหตุได้ ควรให้การรักษาหลอดเลือดอุดตันด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่เป็นมาตรฐานไปก่อน โดยยังไม่ต้องคำนึงถึงการหาสาเหตุของ thrombophilia เนื่องจากการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดล่าช้าจะทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยได้ และแนวทางรักษาในเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยที่มีและไม่มี thrombophilia ไม่แตกต่างกัน
- เมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดไปแล้วอย่างน้อย 2 สัปดาห์ จึงนัดผู้ป่วยกลับมาตรวจหาสาเหตุ thrombophilia หากผู้ป่วยมีหลอดเลือดอุดตันมีลักษณะชวนสงสัยตามที่กล่าวมาแล้วในข้างต้น
- สำหรับระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดขึ้นกับลักษณะของหลอดเลือดอุดตัน ทั้งนี้มีความแตกต่างกัน ตั้งแต่ 3-12 เดือน (**ตารางที่ 77.2**)
- พิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดตลอดชีวิตสำหรับผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดอุดตันที่มีลักษณะดังต่อไปนี้
  - *เป็นหลอดเลือดอุดตันที่ไม่มีสาเหตุ (spontaneous หรือ unprovoked) อย่างน้อย 1 ครั้ง* ที่มีลักษณะในข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ร่วมด้วย
    - เป็น heterozygous antithrombin deficiency
    - เป็น antiphospholipid syndrome
    - เป็น life-threatening thrombosis
    - เป็น unusual site thrombosis
    - มีความผิดปกติทางพันธุกรรมดังต่อไปนี้ มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ชนิดขึ้นไป ดังนี้
      - heterozygous protein C deficiency
      - heterozygous protein S deficiency
      - heterozygous activated protein C resistance
      - heterozygous prothrombin polymorphism
  - *เป็น recurrent spontaneous thrombosis อย่างน้อย 2 ครั้งในชีวิต*
- ปัจจุบันนอกจากแนวคิดเรื่องระยะเวลาในการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมแล้ว ยังมีแนวคิดในการนำ d-dimer ซึ่งเป็นผลจากการสลายลิ่มเลือด เป็นปัจจัยในการทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดอุดตันซ้ำหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด หากระดับ d-dimer หลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดไปแล้ว 1 เดือน มีค่าสูงกว่าปกติจะมีโอกาสเกิดการอุดตันของหลอดเลือดซ้ำเท่ากับร้อยละ 15 แต่หากผู้ป่วยยังคงได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างต่อเนื่องจะมีโอกาสกลับเป็นซ้ำเพียงร้อยละ 2.9 เท่านั้น

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Bauer KA. The Thrombophilias: Well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. Ann Int Med 2001;135: 367-73.
2. Coppola A, Tufano A, Cerbone AM, Di Minno G. Inherited thrombophilia: implications for prevention and treatment of venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost 2009;35:683-94.
3. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:454S-545S.

4. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med 2006; 355:1780-9.
5. Rosendaal FR, Büller HR. Venous Thrombosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longe DL, Jameson JL, Loscalzo L, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008:731-5.
6. Simioni P, Termene D. Spiezia L, Tognin G, Rossetto V, Radu C, et al. Inherited Thrombophilia and venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost 2006;32:700-8.
7. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. Ann Intern Med 2008;149:481-90.

78 Anticoagulant

ธีระ ฤชุตระกูล

บทนำ

ปัจจุบันแบ่งยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็น 6 กลุ่ม ตามขั้นตอนการแข็งตัวของเลือดดัง **ภาพที่78.1**

Tissue factor pathway inhibitor ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ tissue factor ซึ่งเป็นโปรตีนที่สร้างและหลั่งจาก endothelium ที่ฉีกขาด tissue factor ทำหน้าที่กระตุ้น FVII ให้เป็น FVIIa และยังทำหน้าที่เป็น cofactor ให้ FVIIa ในการกระตุ้น FX ให้เป็น FXa ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ NAPc2 (nematode anticoagulant peptide) ซึ่งยังเป็นยาที่อยู่ในระหว่างการวิจัย

Faxtor IXa inhibitor เป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของ FIXa ซึ่งอาจจะเป็นรูปแบบของ inhibitor หรือ แอนติบอดี ปัจจุบันยาทั้งหมดในกลุ่มนี้ยังอยู่ในระหว่างวิจัยและพัฒนา

Protein C activator การแข็งตัวของเลือดถูกควบคุมให้อยู่ในสมดุลด้วย natural anticoagulant (เช่น antithrombin, protein C และ protein S) เพื่อควบคุมไม่ให้ coagulant proteins ทำงานมากเกินไป activated protein C มีหน้าที่ยับยั้ง FVa และ FVIIIa การเพิ่มระดับ activated protein C ในเลือด ไม่ว่าจะโดยการให้ activated protein C concentrate ในขนาดสูง หรือการให้ soluble thrombomodulin ที่มีฤทธิ์กระตุ้นให้ protein C เปลี่ยนเป็น activated protein C มากขึ้น และนำมาใช้เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้ เช่น การใช้ activated protein C concentrate ในการรักษาภาวะ DIC ในผู้ป่วย sepsis ซึ่งผลที่ได้ยังไม่เป็นที่น่าพอใจ จึงมีการพัฒนา soluble thrombomodulin concentrate เพื่อนำมาใช้ในเวชปฏิบัติต่อไป

Factor Xa inhibitor เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ FXa โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ขึ้นกับความ



ขั้นตอนการแข็งตัวของเลือด	กลไกการแข็งตัวของเลือด	ชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือด
Initiation phase	FVIIa/TF	**Tissue factor pathway inhibitor:** TFPI, NAPc2
Thrombin generation phase	FX, FIX → FIXa/FVIIIa → FXa/FVa	**Factor IXa inhibitor:** IXa inhibitors, IXa antibody **Protein C activator:** activated protein C concentrate, thrombomodulin concentrate **Factor Xa inhibitor:** Indirect: UFH, LMWH, Fondaparinux Direct: direct Xa inhibitor
Thrombin activity	FII → FIIa FI → FIa	**Thrombin inhibitor:** Indirect: UFH, LMWH Direct: Hirudin, Bivalirudin, Argatroban, Melagatran,
อื่นๆ	ลดระดับ vitamin K- dependent factors (FII, FVII, FIX และ FX)	**Antivitamin K:** Warfarin

ภาพที่ 78.1 การแบ่งชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือดตามกลไกการออกฤทธิ์

จำเป็นที่จะต้องใช้ antithrombin ร่วม เพื่อยับยั้ง FXa หรือไม่ ยาที่ต้องอาศัย antithrombin ในการยับยั้ง FXa คือ unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparin (LMWH) และ pentasaccharide (fondaparinux) สำหรับยาที่ไม่ต้องอาศัย antithrombin ในการยับยั้ง FXa เรียกว่า direct Xa inhibitors ได้แก่ rivaroxaban และ apixaban

Thrombin inhibitor เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ thrombin โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ขึ้นกับความจำเป็นที่จะต้องใช้ antithrombin ร่วมเพื่อยับยั้ง thrombin หรือไม่ ยาที่ต้องอาศัย antithrombin ในการยับยั้ง thrombin คือ เฮปาริน ทั้งชนิด unfractionated heparin (UFH) และ low molecular weight heparin (LMWH) สำหรับยาที่ไม่ต้องอาศัย antithrombin ในการยับยั้ง thrombin ได้แก่ direct thrombin inhibitor ได้แก่ hirudin, bivalirudin, argatroban และ dabigatran etexilate

Antivitamin K ได้แก่ warfarin มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ vitamin K epoxidase enzyme ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน oxidized vitamin K เป็น reduced vitamin K ซึ่งเป็น vitamin K ที่ช่วยการทำงานของ FII, FVII, FIX และ FX ดังนั้นกว่าที่ยาจะออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดได้นั้นต้องทำให้ reduced vitamin K ลดลงก่อน ซึ่งต้องใช้เวลา 2-3 วัน

Unfractionated Heparin

UFH เป็นสารประกอบเชิงซ้อนของ mucopolysaccharide ที่ประกอบด้วยกลุ่มซัลเฟตที่มีประจุลบเป็นจำนวนมาก มีขนาดใหญ่เล็กแตกต่างกัน ทำให้มีน้ำหนักโมเลกุลแตกต่างกันมาก ตั้งแต่ 3,000 จนถึง 30,000 ดาลตัน (ค่าเฉลี่ย 15,000 ดาลตัน) สกัดได้จากลำไส้หมูและปอดวัว เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดที่ถูกนำมาใช้ตั้งแต่ ค.ศ. 1941[1]

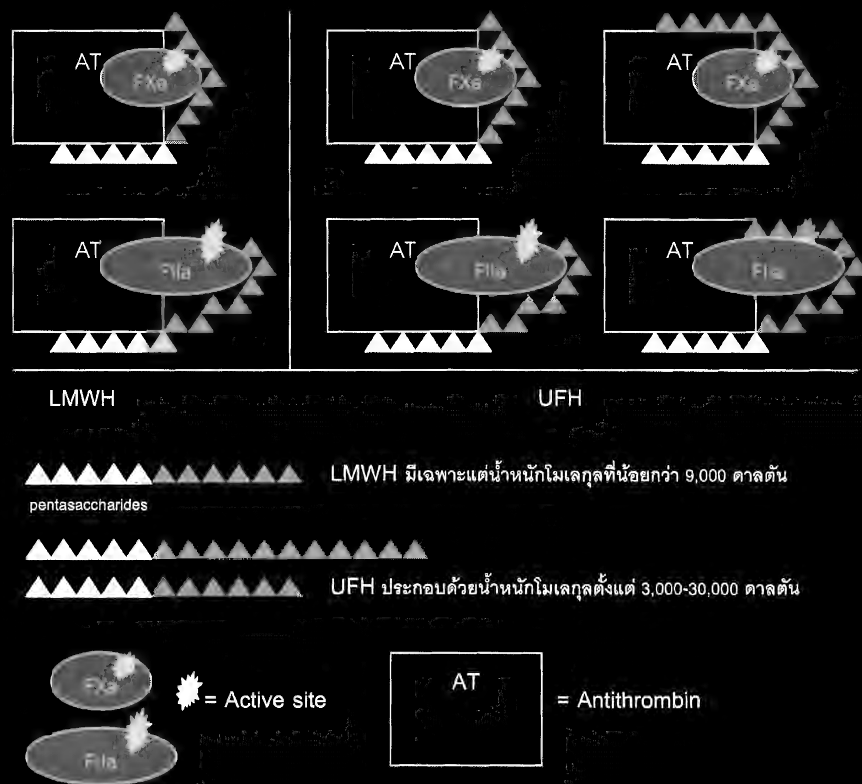
กลไกการออกฤทธิ์

เมื่อเข้าสู่กระแสเลือด มีเพียง 1 ใน 3 ของ UFH เท่านั้นที่สามารถจับกับ antithrombin ได้ ส่วนที่เหลือจะจับกับโปรตีนชนิดอื่นๆ ที่ไม่มีผลในการต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น เกล็ดเลือด, endothelium และ osteoblast ดังนั้นผลการต้านการแข็งตัวของเลือดของ UFH จึงมีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละคนและเป็นเหตุผลที่ต้องให้ UFH ขนาดสูงฉีดนำไปก่อนทุกครั้งที่เริ่ม UFH ทั้งนี้เพื่อให้ระดับ UFH ในเลือดเหลือมากพอที่จะไปจับกับ antithrombin เมื่อ pentasaccharide ในโมเลกุลของ UFH จับกับ antithrombin แล้วจะเกิดการเปลี่ยนแปลงในโครงสร้างของ antithrombin ทำให้มีความสามารถในการต้านฤทธิ์ของ FXa และ thrombin มากกว่าในสภาวะปกติหลายร้อยเท่า ในการยับยั้งการทำงานของ FXa อาศัยส่วนที่เป็น pentasaccharide ที่จับกับ antithrombin แล้วเท่านั้น ไม่จำเป็นต้องอาศัยส่วนอื่นๆ ของ UFH เพื่อต้านการทำงานของ FXa อีก ในขณะที่การยับยั้งการทำงานของ thrombin (FIIa) นั้นจำเป็นต้องอาศัยส่วนอื่นๆ นอกเหนือจากส่วนที่เป็น pentasaccharide ของ UFH ในการจับกับ thrombin เพื่อต้านการทำงานของ thrombin **(ภาพที่ 78.2)**

การยับยั้งการทำงานของ FXa เพียงพอต่อการป้องกันการสร้างลิ่มเลือดใหม่ ในขณะที่การยับยั้งการทำงานของ thrombin นอกจากจะเป็นการป้องกันการสร้างลิ่มเลือดใหม่แล้วยังเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติได้ง่ายขึ้น เนื่องจาก thrombin มีผลต่อขบวนการห้ามเลือดหลายขั้น เช่น ช่วยกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด ช่วยเร่งการทำงานของ FVa, FVIIIa และช่วยเปลี่ยน fibrinogen ให้เป็น fibrin ทำให้เกิดเลือดออกได้ง่าย จึงมีความพยายามแยกเอาเฉพาะ UFH ที่มีขนาดเล็ก (เล็กกว่า 9,000 ดาลตัน หรือมีจำนวนโมเลกุลของ saccharide น้อยกว่า 18 โมเลกุล) ที่เรียกว่า LMWH ออกมา ซึ่งยังมีส่วนของ pentasaccharide ที่ใช้จับกับ antithrombin แต่โมเลกุลไม่ใหญ่พอที่จะจับกับ thrombin ทำให้ LMWH ยังคงสามารถยับยั้งการทำงานของ FXa ได้ แต่ยับยั้งการทำงานของ thrombin ได้น้อยลง

การขจัดยา

ระยะครึ่งชีวิตในเลือดของ UFH มีค่าแตกต่างกันไปขึ้นกับระดับยาในเลือด กล่าวคือ ผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดสูงระยะครึ่งชีวิตของยาจะยาวนานกว่าผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดต่ำ ทั้งนี้เนื่องจาก UFH ถูกขจัดได้ 2 วิธี คือ rapid saturable cellular clearance ที่เกิดขึ้นในช่วงแรกซึ่งระดับ UFH ยังไม่สูงมาก โดย endothelium และ macrophage จะดูดซับและทำลายฤทธิ์ของ UFH เมื่อระดับ UFH สูงมากขึ้น ร่างกายจึงขจัด UFH ทางไต ซึ่งต้องใช้เวลานานขึ้น ที่เรียกว่า slow non-saturable renal clearance และเป็นเหตุให้ UFH มีระยะครึ่งชีวิตในเลือดยาวนานขึ้นตามระดับ UFH ที่สูงขึ้น ในผู้ที่มีการทำงานของไตปกติระยะครึ่งชีวิตจะขึ้นกับขนาด UFH ที่ให้ดัง **(ภาพที่ 78.1)**



ภาพที่ 78.2 ความแตกต่างระหว่าง UFH และ LMWH ในการยับยั้งฤทธิ์ FXa และ FIIa

ขนาดยาและรูปแบบ

ปัจจุบันในท้องตลาดมีรูปแบบเดียว คือ sodium heparin บรรจุเป็นรูปสารน้ำไม่มีสี ปริมาตร 5 มล./ขวด ขนาดเท่ากับ 5,000 ยูนิต/มล.

วิธีบริหารยาและข้อบ่งชี้[2]

วิธีการบริหารยามี 2 วิธี คือ

1. การฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นวิธีที่ทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว และออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดในทันที โดยต้องฉีด UFH ในขนาดสูงนำไปก่อนเพื่อให้ยาจับกับโปรตีนอื่นๆจนอิ่มตัว จากนั้นจึงให้หยด UFH เข้าทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง และต้องตรวจติดตามระดับการต้านการแข็งตัวของเลือดโดย activated partial thromboplastin time (aPTT) ที่ 4-6 ชม.หลังเริ่มยา (**ตารางที่ 78.2**)

2. การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เป็นวิธีที่ไม่นิยมเนื่องจากผลต้านการแข็งตัวของเลือดคาดได้ยาก และยาอาจจะทำให้ผิวหนังบริเวณที่ฉีดมีการอักเสบและแข็งเป็นก้อนหากใช้เป็นเวลานาน เมื่อเริ่มต้นต้องให้ยาขนาดสูงกว่าขนาดที่ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เฉลี่ยประมาณ 35,000 ยูนิต/

ตารางที่ 78.1 ระยะครึ่งชีวิตของ UFH ที่แปรผันโดยตรงกับความเข้มข้นของ UFH

ยูนิต/กก.	ระยะครึ่งชีวิต (นาที)
25	30
100	60
400	150

วัน โดยแบ่งให้ทุก 12 ชม. มักเป็นวิธีที่เลือกใช้ในผู้ป่วยที่ไม่คาดหวังผลการรักษาสูง เช่น การให้เพื่อป้องกันหลอดเลือดอุดตันเท่านั้น

ในกรณีของการฉีดเข้าหลอดเลือดดำจำเป็นต้องตรวจ aPTT ไว้เป็นพื้นฐานก่อนเริ่มยา เนื่องจากการปรับระดับยาในระยะถัดไป จำเป็นต้องอาศัยค่า aPTT เป็นหลักสำคัญสำหรับขนาดยาที่เริ่มและให้ต่อเนื่องขึ้นกับโรคที่เป็นและน้ำหนักตัว เช่น

1. โรคหลอดเลือดดำอุดตัน ให้เริ่ม 80 ยูนิต/กก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ จากนั้นจึงให้หยดเข้าทางหลอดเลือดดำในอัตรา 18 ยูนิต/กก./ชม.

2. Unstable angina และ non ST-segement elevation myocardial infarction ใช้ขนาดยาน้อยกว่าที่ใช้ในการ

รักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตัน กล่าวคือ 60-70 ยูนิต/กก. จากนั้นจึงให้หยดเข้าทางหลอดเลือดดำในอัตรา 12-15 ยูนิต/กก./ชม.

3. Acute ST-segment elevation myocardial infarction ใช้ UFH ตามหลังการรักษาโดย thrombolysis โดยให้ขนาด 60 ยูนิต/กก. จากนั้นจึงให้หยดเข้าทางหลอดเลือดดำในอัตรา 12 ยูนิต/กก./ชม.

การติดตามผลการรักษา[3]

แนะนำให้ติดตามด้วยค่า aPTT ซึ่งเป็นการตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการแข็งตัวของเลือดที่มีความไวต่อ UFH สูง ควรตรวจ aPTT ที่ 4-6 ชม.หลังเริ่มยา ทั้งนี้ให้พิจารณาในผู้ป่วยแต่ละราย เช่น ควรตรวจเร็วขึ้นหากผู้ป่วยเป็นผู้สูงอายุ มีโปรตีนในเลือดต่ำ เป็นต้น และปรับยาตามค่า aPTT ratio โดยค่า aPTT ที่ต้องการ คือ 1.5-2.5 เท่า **(ตารางที่ 78.2)**

ภาวะแทรกซ้อนและการแก้ไข

ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นเป็นผลจาก UFH สามารถจับกับโปรตีนในเลือดเป็นจำนวนมาก แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ ภาวะแทรกซ้อนระยะสั้น และระยะยาว

1. ภาวะแทรกซ้อนระยะสั้น

1.1 ภาวะเลือดออกผิดปกติ เนื่องจาก UFH เป็นยาที่มีความปลอดภัยต่ำ กล่าวคือระดับยาที่ได้ผลในการรักษาและระดับที่เป็นพิษหรือการเกิดเลือดออกผิดปกติใกล้กันมาก (narrow therapeutic index หรือ narrow safety margin) ทำให้ต้องตรวจติดตาม aPTT อย่างใกล้ชิด

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกผิดปกติ ได้แก่

- อายุมาก
- หลังผ่าตัดไม่เกิน 10 วัน
- หลังเลือดออกในสมองไม่เกิน 3 เดือน
- โรคแผลในกระเพาะอาหาร
- ความดันโลหิตสูง (ความดันไดแอสโตลิกมากกว่า 120 มม.ปรอท)
- เป็นโรคเลือดออกผิดปกติอยู่เดิม
- aPTT ratio มากกว่า 2 เท่า
- หน้าที่การทำงานของไตเสื่อม

การรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดจาก UFH มากเกินขนาด ทำได้โดยให้ protamine sulfate ซึ่งเป็น cationic protein (ประจุบวก) ที่สกัดจากเสปริม์ของปลาแซลมอน โดยทุกๆ 1 มก. ของ protamine sulfate สามารถทำลายฤทธิ์ของ UFH (ประจุลบ) 100 ยูนิต ที่เหลืออยู่ เนื่องจาก UFH จะถูกขจัดไปอย่างรวดเร็วภายใน 60-90 นาที ดังนั้นการตรวจระดับ UFH ที่เหลืออยู่ในเลือดและนำมาคำนวณหาขนาดของ protamine sulfate ที่ต้องใช้จึงไม่เป็นที่นิยมในเวชปฏิบัติ แต่แนะนำให้ protamine sulfate ในขนาด 50 มก.ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทันที หากเกิดเลือดออกหลังจากที่เพิ่งได้ UFH 5,000 ยูนิตเข้าหลอดเลือดดำ และให้ protamine sulfate 30 มก. สำหรับเลือดออกที่เกิดตามหลังการให้ UFH หยดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 1,250 ยูนิต/ชม. ข้อพึงระวังในการฉีดยา protamine sulfate เข้าหลอดเลือดดำ คือ ต้องฉีดช้าๆ นาน 2-3 นาที เพื่อป้องกันไม่ให้ไม่ให้ชีพจรเต้นช้าและความดันโลหิตลดลง ผู้ป่วยที่เคยได้รับการทำ vasectomy

ตารางที่ 78.2 วิธีการปรับ UFH ตามค่า aPTT เพื่อให้ระดับในการรักษา

ค่า aPTT ratio	ขนาด UFH ที่ต้องฉีดเข้าหลอดเลือดดำซ้ำ	ระยะเวลาที่ต้องหยุดยา (นาที)	การปรับอัตราของ UFH ที่หยดเข้าหลอดเลือดดำ	ระยะเวลา (ชม.) ที่ต้องตรวจ aPTT ครั้งต่อไป
> 7.0		180*	ลดจากเดิมชม.ละ 500 ยูนิต	3
5.1-7.0		60	ลดจากเดิมชม.ละ 500 ยูนิต	6
4.1-5.0		30-60	ลดจากเดิมชม.ละ 300 ยูนิต	6
3.1-4.0		30-60	ลดจากเดิมชม.ละ 200 ยูนิต	6
2.6-3.0		30-60	ลดจากเดิมชม.ละ 100 ยูนิต	6
1.6-2.5		ไม่ต้องหยุด	คงเดิม	วันรุ่งขึ้น
1.2-1.4	2,500 ยูนิต	ไม่ต้องหยุด	เพิ่มขึ้นจากเดิมชม.ละ 200 ยูนิต	6
< 1.2	5,000 ยูนิต	ไม่ต้องหยุด	เพิ่มขึ้นจากเดิมชม.ละ 400 ยูนิต	6

*จำเป็นต้องแก้ฤทธิ์ UFH ด้วย protamine sulfate หรือไม่ ขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย

ผู้ป่วยเบาหวานที่เคยได้รับ protamine-containing insulin และผู้ที่แพ้ปลาแซลมอน จะมีโอกาสแพ้ protamine sulfate สูง

1.2 ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ เรียกว่า heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis (HIT/T) มักเกิดขึ้นหลังจากได้รับ UFH มานาน 5-7 วัน แต่ระยะเวลาอาจจะสั้นกว่านี้ได้หากเคยได้รับ UFH มาก่อน โดยมีสาเหตุจากการสร้างแอนติบอดีชนิด IgG ต่อ UFH ที่มีความสามารถในการจับกับ platelet factor 4 ทำให้เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนไปจับกับเกล็ดเลือด ทำให้เกล็ดเลือดเกาะกลุ่มและอุดตันในหลอดเลือดทั้งดำและแดง เมื่อตรวจเลือดจะพบระดับเกล็ดเลือดลดลง ให้สงสัยภาวะดังกล่าวหากระดับเกล็ดเลือดลดต่ำลงมากกว่าครึ่งหนึ่งของระดับเกล็ดเลือดก่อนเริ่มให้ UFH อย่างไรก็ตามระดับเกล็ดเลือดมักจะไม่ต่ำกว่า 40,000-60,000/ลบ.มม. การรักษาที่เหมาะสม คือ หยุด UFH ทันที เนื่องจาก UFH จะทำให้มีการอุดตันของหลอดเลือดมากขึ้น และควรใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มอื่นๆ แทน เช่น direct thrombin inhibitor ได้แก่ argatroban, lepirudin, bivalirudin หรือยาที่ออกฤทธิ์ห้าม FXa โดยตรง เช่น fondaparinux เป็นต้น

1.3 ภาวะดื้อต่อ UFH ให้สงสัยหากผู้ป่วยได้รับ UFH มากกว่า 30,000 - 40,000 ยูนิต/วัน และยังไม่สามารถทำให้ aPTT อยู่ในระดับเกณฑ์รักษาได้ ทั้งนี้อาจมีสาเหตุจาก

- ลิ่มเลือดอุดตันมีขนาดใหญ่มากทำให้มีการใช้ antithrombin จำนวนมาก จนเหลือไม่มากพอที่จะจับกับUFH ทำให้ UFH ไม่สามารถออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดได้ (relative antithrombin deficiency)
- ภาวะที่มีระดับ FVIII, fibrinogen หรือโปรตีนการแข็งตัวของเลือดอื่นๆ สูงมาก ซึ่งพบในผู้ป่วยที่กำลังมีการอักเสบในร่างกาย ระดับ FVIII ที่สูงจะทำให้ค่า aPTT ไม่ยาวแม้ว่าระดับ UFH ในเลือดจะได้ระดับในการรักษาแล้วก็ตาม ในกรณีเช่นนี้ควรตรวจระดับ UFH ในเลือดโดยตรง หรือติดตามผลจากระดับ anti-Xa แทน ซึ่งจะปลอดภัยกว่าการเพิ่มขนาด UFH และดูเฉพาะ aPTT แต่เพียงอย่างเดียว (แนะนำให้ติดตามด้วย anti-Xa ในผู้ป่วยที่ต้องใช้ UFH มากกว่า 40,000 ยูนิต/วัน)
- ภาวะขาด antithrombin ซึ่งอาจจะเป็นมาแต่กำเนิด (hereditary antithrombin deficiency) หรือเพิ่งเป็นในภายหลัง (acquired antithrombin deficiency)
- ผลจากยาบางชนิด เช่น apotinin และ nitroglycerine

2. ภาวะแทรกซ้อนระยะยาว

Heparin-induced osteoporosis เนื่องจาก UFH มี non-specific binding กับ osteoblast และหลั่งสารมากระตุ้น osteoclast เป็นจำนวนมากและนาน ทำให้เกิดภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ได้ในเวชปฏิบัติพบได้ร้อยละ 2-3 ของผู้ที่ใช้ UFH นานๆ (นานมากกว่าหรือเท่ากับ 1 เดือน) เช่น สตรีตั้งครรภ์ที่จำเป็นต้องได้รับ UFH ตลอดการตั้งครรภ์ เนื่องจาก UFH เป็นยาที่ปลอดภัยที่สุดในสตรีตั้งครรภ์

Low Molecular Weight Heparin (LMWH)

UFH ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำกว่า 9,000 ดาลตัน เรียกว่า LMWH โดยเตรียมจากวิธีทางเคมีหรือใช้เอนไซม์ย่อยให้มีขนาดเล็กลง แม้ว่าโมเลกุลจะมีขนาดเล็กลงแต่ยังมีส่วนที่เป็น pentasaccharide ไว้ ทำให้ยังสามารถต้านการแข็งตัวของเลือดได้ แต่มีคุณสมบัติที่แตกต่างไปจาก UFH ดังนี้

1. LMWH จับโปรตีนในเลือดอื่นที่ไม่ใช่ antithrombin ได้น้อยกว่า UFH ทำให้ LMWH มี bioavailability ดีกว่าและมีข้อแทรกซ้อน เช่น กระดูกพรุนหรือเกล็ดเลือดต่ำน้อยกว่า UFH

2. LMWH ยังสามารถจับกับ antithrombin ได้เช่นเดียวกับ UFH เพื่อยับยั้งการทำงานของ FXa แต่ไม่สามารถยับยั้งการทำงานของ thrombin (FIIa) ได้ หรือยับยั้งได้น้อยมาก ทั้งนี้เนื่องจาก LMWH มีขนาดโมเลกุลที่เล็กเกินกว่าที่จะสามารถไปจับ thrombin ได้ โดยทั่วไปอัตราส่วนของการยับยั้งการทำงานของ FXa: thrombin (FIIa) ของ LMWH เท่ากับ 2-4 : 1 ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของ LMWH

กลไกการออกฤทธิ์

ออกฤทธิ์เหมือนกับ UFH โดยออกฤทธิ์ผ่าน antithrombin แต่ยับยั้งการทำงานของ FXa มากกว่ายับยั้ง thrombin นอกจากนี้ LMWH จับกับโปรตีนอื่นๆ ได้น้อยลงทำให้ LMWH มีค่าครึ่งชีวิตยาวถึง 12 ชม.

การขจัดยา

ส่วนใหญ่ถูกขจัดที่ไตเท่านั้น (เนื่องจากยาไม่จับกับโปรตีนอื่นจึงไม่สามารถถูกขจัดด้วย rapid saturable cel-

lular clearance เหมือน UFH) ควรใช้ LMWH ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีการเสื่อมหน้าที่ของไต หากจำเป็นต้องใช้ในผู้ป่วยไตเสื่อมหน้าที่ต้องติดตามผลด้วยการตรวจ anti-Xa

ขนาดยาและรูปแบบ

LMWH ที่มีขายในประเทศไทย มี 3 ชนิด คือ nadroparin calcium (Fraxiparin®), enoxaparin sodium (Clexane®) และ tinzaparin sodium (Innohep®) โดยมีรายละเอียดดัง **ตารางที่ 78.3**

วิธีบริหารยาและข้อบ่งชี้

เนื่องจากยามีความจำเพาะต่อ antithrombin สูง (มี bioavailability สูง และมีระยะกึ่งชีพนาน 12 ชม.) ทำให้สามารถฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังวันละ 1-2 ครั้ง ฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดเกิดเต็มที่หลังฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง 3-4 ชม. ขนาดยาในการรักษาโรคหลอดเลือดอุดตันขึ้นกับโรคที่เป็น โดยสามารถใช้ทดแทน UFH ได้ทุกข้อบ่งชี้ ได้แก่ หลอดเลือดดำชั้นลึกที่ขาอุดตัน, หลอดเลือดในปอดอุดตัน, unstable angina และ non-Q wave myocardial infarction **(ตารางที่ 78.4)** สำหรับการป้องกันเป็นที่แน่ชัดสำหรับประเทศตะวันตกที่มีอุบัติการณ์ของหลอดเลือดดำชั้นลึกที่ขาและหลอดเลือดในปอดอุดตันมีสูงมาก ที่ต้องฉีด LMWH เพื่อป้องกันการอุดตันของหลอดเลือดในหลายๆ กรณี เช่น ก่อนการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพก ข้อเข่า การผ่าตัดข้อสะโพกแตก ซึ่งควรฉีดครั้งแรกที่ 12 ชม.ก่อนผ่าตัด และ

ตารางที่ 78.3 LMWH ชนิดต่างๆ ที่มีขายในประเทศไทย

ชื่อสามัญ	ชื่อการค้า	วิธีการที่ใช้แยก	ปริมาตร (มล.)	ขนาดยา (ยูนิตของ anti Xa)	ราคา (บาท)
Nadroparin calcium	Fraxiparine (prefilled syringe)	Nitrous acid depolymerization	0.3	2,850	251
			0.4	3,800	273
			0.6	5,700	323
Enoxaparin sodium	Clexane (prefilled syringe)	Benzylation followed by alkaline depolymerization	0.4	4,000	315
			0.6	6,000	379
Tinzaparin sodium	Innohep (multidose vial)	Enzymatic depolymerization with heparinase	2	20,000	995

ตารางที่ 78.4 ขนาดยา LMWH สำหรับข้อบ่งชี้ต่างๆ

	Nadroparin Calcium	Enoxaparin Sodium	Tinzaparin Sodium
หลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันและหลอดเลือดแดงในปอดอุดตัน	171 ยูนิต anti FXa/กก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละครั้ง หรือ 86 ยูนิต anti FXa/กก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 12 ชม. จนกว่า INR จะได้ระดับในการรักษา	1 มก./กก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 12 ชม. หรือ 1.5 มก./กก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละครั้งจนกว่า INR จะได้ระดับในการรักษา	175 ยูนิต anti FXa/กก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละครั้งจนกว่า INR จะได้ระดับในการรักษา
หลอดเลือดหัวใจอุดตัน ชนิด unstable angina หรือ non-ST elevation myocardial infarction	ไม่มีข้อมูล	1 มก./กก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 12 ชม. นาน 3 วัน	ไม่มีข้อมูล
ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่อง	65 ยูนิต anti FXa/กก. ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำต่อรอบการฟอกเลือดที่ใช้เวลาไม่มากกว่า 4 ชม.	ไม่มีข้อมูล	4500 ยูนิต anti FXa ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำต่อรอบการฟอกเลือดที่ใช้เวลาไม่มากกว่า 4 ชม.

หลังการผ่าตัด 12-24 ชม. จากนั้นให้ฉีดต่อจนครบ 10-35 วัน ขึ้นกับชนิดของการผ่าตัด สำหรับผู้ป่วยทางอายุรศาสตร์ที่มีความเสี่ยงต่อเลือดออกผิดปกติสูง ไม่สามารถให้ยาป้องกันได้ทุกราย ให้เลือกใช้ยาป้องกันเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อหลอดเลือดอุดตันสูง เช่น ผู้ป่วยมะเร็ง ผู้ป่วยหัวใจวาย ผู้ที่ไม่สามารถเคลื่อนไหวได้ เป็นต้น

การติดตามผลการรักษา

แนะนำให้ติดตามด้วย anti-Xa เฉพาะในรายที่มีหน้าที่ของไตผิดปกติหรือผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากผิดปกติ (น้ำหนักมากกว่า 150 กก. หรือดัชนีมวลกายมากกว่า 50 กก./ตารางเมตร) โดยต้องตรวจระดับ anti Xa ที่ 4 ชม.หลังฉีดยา และระดับที่ต้องการเท่ากับ 0.6-1.0 ยูนิต/มล. สำหรับ enoxaparin sodium และ nadroparin calcium (หากฉีดวันละ 2 ครั้ง), 0.85 ยูนิต/มล. สำหรับ tinzaparin sodium และ 1.3 ยูนิต/มล. สำหรับ nadroparin calcium หากฉีดวันละครั้ง[4]

สำหรับผู้ป่วยที่ไตเสื่อมหน้าที่จน creatinine clearance เหลือ 30-50 มล./นาที และไม่สามารถตรวจระดับ anti-Xa ได้ ให้ลดขนาดยาลงเหลือร้อยละ 50 เช่น ลดจำนวนครั้งของการฉีดลงจากวันละ 2 ครั้งเป็นวันละครั้ง หรืออาจจะเลี่ยงไปใช้ UFH ที่สามารถติดตามผลการรักษาด้วย aPTT แทน

ภาวะแทรกซ้อนและการแก้ไข

Protamine sulfate ไม่สามารถลบฤทธิ์ของ LMWH ได้ทั้งหมด เนื่องจากวิธีการเตรียม LMWH ไม่เหมือนกัน ขึ้นกับจำนวน binding site ของ protamine sulfate ที่เหลืออยู่ สำหรับ enoxaparin sodium สามารถแก้ฤทธิ์ได้บางส่วนโดย protamine sulfate โดยขนาดที่ให้ขึ้นกับระยะเวลาหลังได้ยาครั้งสุดท้ายดัง **ตารางที่ 78.5**

สำหรับ tinzaparin sodium และ nadroparin calcium สามารถใช้ protamine sulfate เพื่อแก้ฤทธิ์ได้เพียงร้อยละ 60 ของยา โดยทุก 1 มก.ของ protamine sulfate สามารถแก้ฤทธิ์ 100 anti Xa ของ tinzaparin sodium และ nadroparin calcium และให้ติดตามด้วย aPTT ภายใน 2-4 ชม. หาก aPTT ยังยาว สามารถให้ protamine sulfate ซ้ำได้ในขนาด 0.5 มก. ต่อ 100 anti Xa ของ tinzaparin sodium และ nadroparin calcium

ตารางที่ 78.5 ขนาด protamine sulfate ที่ต้องใช้ในการแก้ฤทธิ์ของ enoxaparine

ระยะเวลาหลังจากได้รับยาครั้งสุดท้าย (ชม.)	Protamine sulfate ที่ต้องใช้ต่อทุก ๆ 1 มก.ของ enoxaparin ที่ผู้ป่วยได้รับ
< 8	1 มก.
8-12	0.5 มก.
> 12	ไม่ต้องแก้ฤทธิ์

Fondaparinux Sodium

เป็นสารสังเคราะห์ได้ตรงโดยไม่ต้องสกัดจากสารธรรมชาติ ที่เรียกว่า synthetic pentasaccharides (Arixtra®)

กลไกการออกฤทธิ์

ยาออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดโดยยังคงต้องจับกับ antithrombin เพื่อการยับยั้งการทำงานของ FXa แต่ไม่สามารถยับยั้งการทำงานของ thrombin (FIIa) ได้อีก เนื่องจากขนาดโมเลกุลของ pentasaccharides เล็กเกินกว่าที่จะจับกับ thrombin (FIIa) ได้ fondaparinux sodium มีความจำเพาะต่อ antithrombin สูงมาก โดยยาไม่จับกับโปรตีนอื่น ทำให้มี bioavailability สูง (ร้อยละ 100) ทำให้มีข้อแทรกซ้อนน้อยลง ระดับยาในเลือดสูงสุดที่ 2 ชม.หลังฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และยามีระยะครึ่งชีวิต 17-21 ชม.

การขจัดยา

ยาทั้งหมดจะถูกขับถ่ายในรูปเดิมทางไต

ขนาดยาและรูปแบบ

ยาบรรจุเป็น prefilled syringe (พร้อมฉีด) ขนาด 2.5 มก./0.5 มล./หลอด โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 1-2 ครั้งต่อวันขึ้นกับข้อบ่งชี้ ได้แก่

- ป้องกันหลอดเลือดอุดตันก่อนและหลังผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าและสะโพก ให้ขนาด 2.5 มก./วัน
- การรักษาหลอดเลือดดำอุดตัน ให้ขนาด 7.5 มก./วัน สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัว 50-100 กก. หากน้ำหนักน้อยกว่า 50 กก. ให้ 5 มก./วัน และเพิ่มเป็น 10 มก./วัน ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่า 100 กก.
- Acute coronary syndrome ให้ขนาด 2.5 มก./

ตารางที่ 78.6 ขนาดยา fondaparinux สำหรับผู้ป่วยที่มีไตเสื่อม

Creatinine clearance (มล./นาที)	ร้อยละของขนาดปกติ
51-80	75
30-50	60
น้อยกว่า 30	ไม่แนะนำให้ใช้

วัน

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติควรลดขนาดยาดัง **ตารางที่ 78.6**

การติดตามผลการรักษา

ปกติไม่ต้องตรวจเลือดเพื่อติดตามผล เนื่องจากมีภาวะเลือดออกผิดปกติน้อยมาก ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีการเสื่อมหน้าที่ของไตมาก (creatinine clearance, CCr < 30 มล./นาที) เนื่องจากยาถูกขับถ่ายทางไตทั้งหมด

ภาวะแทรกซ้อนและการแก้ไข

เนื่องจากยาไม่จับกับ platelet factor 4 ดังนั้นโอกาสเกิด heparin-induced thrombocytopenia/ thrombosis (HIT/T) น้อยมาก และไม่มีผลต่อ osteoblast ดังนั้นจึงไม่เกิด osteoporosis สำหรับภาวะเลือดออกผิดปกติที่เกิดจากยาไม่สามารถแก้ไขได้ด้วย protamine sulfate เนื่องจากไม่มี binding site สำหรับ protamine sulfate เหลืออยู่ มีรายงานการแก้ไขภาวะเลือดออกผิดปกติที่เกิดจากยาเกินขนาดได้สำเร็จด้วย recombinant activated human FVII (rhFVIIa)

Warfarin

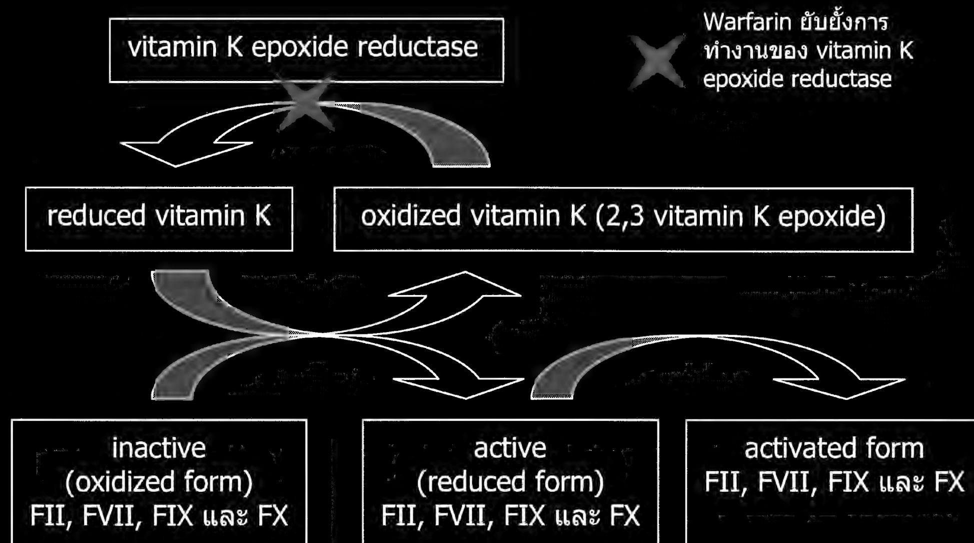
เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ถูกนำมาใช้ตั้งแต่ ค.ศ. 1950[1]

กลไกการออกฤทธิ์

โปรตีนในระบบการแข็งตัวของเลือดและระบบต้านการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเคร่วมในการทำงานได้แก่ FII, FVII, FIX, FX, protein C และ protein S ในภาวะปกติโปรตีนดังกล่าวจะอยู่ในสภาพ inactive หรือ oxidized form จนกระทั่งร่างกายมีความต้องการสร้างลิ่มเลือด วิตามินเคจะทำหน้าที่เติม γ-carboxy group ให้กับ glutamic acid residues บนโมเลกุลของ FII, FVII, FIX และ FX ทำให้มีการเปลี่ยนสภาพไปเป็น active หรือ reduced form เพื่อเตรียมความพร้อมต่อการกระตุ้นให้เป็น activated form (ที่สามารถทำงานร่วมกับ Ca^{++} ได้) ต่อไป warfarin ออก

ตารางที่ 78.7 เปรียบเทียบคุณสมบัติระหว่าง UFH, LMWH และ Pentasaccharide

	UFH	LMWH	Pentasaccharide
น้ำหนักโมเลกุล (ดาลตัน)	3,000-30,000	2,000-10,000	1,728
แหล่งที่มา	ลำไส้หมูและปอดวัว	นำ UFH มาคัดเลือกแต่โมเลกุลที่มีขนาดเล็กกว่า 9,000 ดาลตัน	เป็นสารสังเคราะห์
สัดส่วนการยับยั้ง FXa และ thrombin (FIIa)	1:1	2-4:1	ไม่ยับยั้ง FIIa เลย
การจับกับโปรตีนอื่นๆ	มาก	น้อย	น้อยมาก
bioavailability	ไม่ดี	ดี	ดีมาก
ข้อแทรกซ้อน			
กระดูกบาง (osteoporosis)	พบได้	พบน้อย	พบน้อยมาก
เลือดออกผิดปกติ	มาก	น้อย	น้อยมาก
▪ ขนาดที่ใช้ในการป้องกันการเกิดหลอดเลือดอุดตัน	ร้อยละ 3.5	ร้อยละ 1.7-2	ร้อยละ 2.7
▪ ขนาดที่ใช้ในการรักษาหลอดเลือดอุดตัน	ร้อยละ 2	ร้อยละ 2.1	ร้อยละ 1.2
▪ ขนาดที่ใช้ในการรักษาหลอดเลือดหัวใจอุดตัน	ร้อยละ 4.5	ร้อยละ 4.7	ร้อยละ 2.2
เกล็ดเลือดต่ำ (HIT/T)	มาก	น้อย	ไม่เกิด



ภาพที่ 78.3 กลไกการออกฤทธิ์ของ warfarin

ฤทธิ์ห้ามการทำงานของ vitamin K epoxide reductase ทำให้ reduced vitamin K ลดระดับลงจนหมดไป ทำให้ไม่สามารถเติม γ-carboxy group ให้กับ FII, FVII, FIX และ FX **(ภาพที่ 78.3)** ความผิดปกติทางพันธุกรรมของ vitamin K epoxide reductase (ยีน VKORC 1) จึงมีผลต่อระดับยา warfarin ที่ใช้ในผู้ป่วยแต่ละราย ความผิดปกติของยีน VKORC 1 บางชนิด ทำให้ต้องใช้ยา warfarin ในขนาดที่ต่ำกว่าคนทั่วไป

การขจัดยา

ยาจะถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กหลังกินยา 1-2 ชม. และร้อยละ 99 ของยาจะจับกับแอลบูมิน ระยะครึ่งชีวิตของยาเท่ากับ 40 ชม. ยาจะหมดฤทธิ์โดย cytochrome P 450 ที่ตับ ดังนั้นยาที่ถูกขจัดโดย cytochrome P 450 (2C9) จึงทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับ warfarin นอกจากนี้ความผิดปกติทางพันธุกรรมของ cytochrome P 450 (2C9) เอง ก็มีผลต่อระดับ warfarin ในเลือดด้วยเช่นกัน

ขนาดยาและรูปแบบ

ยาเป็นเม็ด มี 2 ขนาดที่ใช้บ่อยๆ คือ 3 และ 5 มก. แนะนำให้รับประทานวันละครั้ง ตอนเย็นหรือก่อนนอน เพื่อมาเจาะระดับ INR ในตอนเช้า (12 ชม.หลังกินยา)

วิธีบริหารยาและข้อบ่งชี้

ใช้รักษาหลอดเลือดดำอุดตันทุกประเภท โดยรักษาให้ระดับ INR เท่ากับ 2-3 นาน 3-6 เดือน หรือใช้ป้องกันการเกิดลิ่มเลือด ในกรณีของ atrial fibrillation, prosthetic valve replacement และ cardiomyopathy โดยรักษาให้ระดับ INR เท่ากับ 2-3

การติดตามผลการรักษา

การปรับยาตามค่า prothrombin time (PT) โดยมีแนวทางดัง **ตารางที่ 78.8**

การแก้ไขยาเกินขนาด[6]

ในกรณีที่มีเลือดออกผิดปกติ นอกจากหยุด warfarin แล้ว ให้ fresh frozen plasma (FFP) 10-15 มล./กก. ร่วมกับฉีดวิตามินเค 5-10 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ (การฉีดเร็วๆ จะทำให้ความดันเลือดต่ำได้)

การให้วิตามินเคในขนาดสูง เช่น 10 มก./ครั้ง อาจจะทำให้เกิดภาวะ warfarin resistance ตามมาได้ ซึ่งจะเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยหากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดลิ่มเลือดอุดตัน เช่น prosthetic valve replacement นอกจาก FFP แล้ว ยังสามารถใช้ prothrombin complex concentrate (PCC)[7] เพื่อเพิ่มระดับ FII, FVII, FIX และ FX ข้อดีคือยามีปริมาตรน้อยกว่า FFP มาก แต่ยามีราคาแพง นอกจากนี้ยังอาจจะต้องให้ FFP หรือ PCC ซ้ำเนื่องจากระยะครึ่งชีวิตของ warfarin นาน 40 ชม. ในกรณีที่ไม่มีเลือดออกให้หยุดยา warfarin และตรวจ INR ซ้ำ หาก INR มากกว่า 9 การให้รับประทานวิตามินเค 2-5 มก. จะทำให้ INR กลับเป็นปกติภายในเวลา 24-48 ชม. แต่ถ้า INR สูงไม่เกิน 9 ให้หยุดยาและตรวจ INR ทุกวัน จนกว่า INR

ตารางที่ 78.8 แนวทางการปรับยา warfarin ตามค่า INR

INR	การดำเนินการ		
	วันที่มาตรวจ	การปรับยาในระยะยาว	วันที่นัดมาตรวจซ้ำ
1.1-1.4	เพิ่มยาในวันนั้นอีกร้อยละ 10-20 ของขนาดยารวมที่ใช้ใน 1 สัปดาห์	เพิ่มขนาดยารวมต่อสัปดาห์ใหม่ โดยเพิ่มอีกร้อยละ 10-20 ของขนาดยาเฉลี่ยต่อสัปดาห์เดิม	7
1.5-1.9	เพิ่มยาในวันนั้นอีกร้อยละ 5-10 ของขนาดยารวมที่ใช้ใน 1 สัปดาห์	เพิ่มขนาดยารวมต่อสัปดาห์ใหม่ โดยเพิ่มอีกร้อยละ 5-10 ของขนาดยาเฉลี่ยต่อสัปดาห์เดิม	14
2-3	ไม่มีการเปลี่ยนแปลงใดๆ	ไม่มีการเปลี่ยนแปลงใดๆ	28
3.1-3.9	ลดยาในวันนั้นอีกร้อยละ 5-10 ของขนาดยารวมที่ใช้ใน 1 สัปดาห์	ลดขนาดยารวมต่อสัปดาห์ใหม่ โดยลดอีกร้อยละ 5-10 ของขนาดยาเฉลี่ยต่อสัปดาห์เดิม	14
4-5	ลดยาในวันนั้นอีกร้อยละ 10-20 ของขนาดยารวมที่ใช้ใน 1 สัปดาห์	ลดขนาดยารวมต่อสัปดาห์ใหม่ โดยลดอีกร้อยละ 10-20 ของขนาดยาเฉลี่ยต่อสัปดาห์เดิม	7
> 5	หยุดยา	หยุดยา warfarin และตรวจ INR ทุกวันจนกว่า INR เท่ากับ 3 จึงจะเริ่มยา warfarin โดยลดขนาดยารวมต่อสัปดาห์ลงเหลือร้อยละ 20-50 ของเดิม	1

จะลดลงเท่ากับ 3 ยกเว้นในรายที่เกรงว่าจะมีโอกาสมีเลือดออกสูง ให้รับประทานวิตามินเค 1-2 มก. จะทำให้ค่า INR ลดลงเป็นปกติในเวลา 24 ชม.

Dabigatran etexilate (Pradaxa®)

กลไกการออกฤทธิ์

ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ thrombin โดยตรง (direct thrombin inhibitor) โดยไม่ต้องอาศัย antithrombin ในการทำงาน

การขจัดยา

dabigatran etexilate เป็นรูปแบบยาที่ยังไม่สามารถทำงานได้จนกว่ายาจะถูกดูดซึมทางลำไส้แล้วเปลี่ยนจาก dabigatran etexilate ไปเป็น dabigatran จึงสามารถต้านฤทธิ์ thrombin ได้ ยาออกฤทธิ์เต็มที่หลังกิน 0.5-2 ชม. เนื่องจากยาถูกดูดซึมช้าและถูกย่อยสลายได้ง่ายจากกรด ทำให้ต้องใช้ tartaric acid เคลือบเม็ดยาไว้ (ซึ่งอาจจะทำให้มีอาการปวดมวนท้องได้) ร้อยละ 85 ของยาจะถูกขจัดทางไต ยามีระยะครึ่งชีวิตเท่ากับ 14-17 ชม. และต้องหยุดยานาน 24 ชม. ยาจึงจะหมดฤทธิ์

ขนาดยาและรูปแบบ

บรรจุเป็นเม็ดแคปซูลๆ ละ 75 และ 110 มก. ขนาดยาที่ใช้แตกต่างกันขึ้นกับข้อบ่งชี้ หากใช้เพื่อป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยโรคหัวใจผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ถ้า CCr > 30 มล./นาที ให้ยาครั้งละ 150 มก. วันละ 2 ครั้ง แต่ถ้า CCr 15-30 มล./นาที ให้ลดขนาดยาเหลือครั้งละ 75 มก. วันละ 2 ครั้ง และไม่แนะนำให้ใช้ยาถ้า CCr < 15 มล./นาที สำหรับการป้องกันการเกิดหลอดเลือดดำชั้นลึกที่ขาอุดตันในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าหรือข้อสะโพก ให้ขนาด 75 มก. หลังผ่าตัด 1-4 ชม. จากนั้นให้ต่อวันละครั้งๆ ละ 150 มก. นาน 10-14 วัน และ 35 วัน สำหรับการเปลี่ยนข้อเข่าและข้อสะโพกตามลำดับ ในกรณีที่ใช้รักษาหลอดเลือดดำชั้นลึกที่ขาอุดตันและหรือหลอดเลือดแดงที่ปอดอุดตัน มีเฉพาะการศึกษาที่ต้องให้ heparin ก่อนประมาณ 7-11 วัน จากนั้นจึงเริ่มรับประทานยาวันละสองครั้ง ๆ ละ 150 มก. ดังนั้นจึงไม่สามารถใช้ dabigatran เป็นยาเดี่ยวในการรักษาหลอดเลือดดำชั้นลึกที่ขาอุดตันและหรือหลอดเลือดที่ปอดอุดตันเมื่อแรกวินิจฉัย

ข้อบ่งชี้

- ป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยโรคหัวใจผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation[8] (ได้ผ่านการรับรองให้ใช้ได้ในประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศแคนาดา กลุ่มประเทศยุโรป และประเทศไทย)
- ป้องกันการเกิดหลอดเลือดดำชั้นลึกที่ขาอุดตันใน

ผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าหรือข้อสะโพก[9] (ได้ผ่านการรับรองให้ใช้ได้ในประเทศแคนาดา กลุ่มประเทศยุโรป และประเทศไทย)

- รักษาโรคหลอดเลือดดำชั้นลึกที่ขาอุดตันและหรือหลอดเลือดแดงที่ปอดอุดตัน[10] (มีเฉพาะงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ว่าใช้ได้ผลไม่ด้อยกว่าการรักษาที่เป็นมาตรฐานเดิม แต่ยังไม่ได้ผ่านการรับรองให้ใช้ได้ในประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศแคนาดา กลุ่มประเทศยุโรป และประเทศไทย)

วิธีบริหารยา

ห้ามเคี้ยวหรือทำให้แตกก่อนรับประทานเนื่องจากยาจะถูกกรดในกระเพาะอาหารทำลาย บ่อยครั้งในเวชปฏิบัติที่ต้องมีการเปลี่ยนชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือด มีคำแนะนำในการเปลี่ยนยาดังนี้

1. ในกรณีที่ต้องการเปลี่ยนจาก dabigatran มาเป็น warfarin ให้เริ่ม warfarin ก่อนที่จะหยุด dabigatran นาน 3, 2 และ 1 วัน หาก CCr > 50, 31-50 และ 15-30 มล./นาที ตามลำดับ เนื่องจากระดับยา dabigatran จะอยู่นานขึ้นหากไตไม่ดี
2. ในกรณีที่ต้องการเปลี่ยนจาก warfarin มาเป็น dabigatran ให้หยุด warfarin ได้เลยและเริ่ม dabigatran เมื่อ INR เท่ากับ 2
3. ในกรณีที่ต้องการเปลี่ยนจาก dabigatran มาเป็น UFH หรือ LMWH ต้องหยุด dabigatran นาน 12 และ 24 ชม. ก่อนเริ่มยา UFH หรือ LMWH หาก CCr ≥ 30 มล./นาที และ CCr < 30 มล./นาที ตามลำดับ
4. หากจำเป็นต้องเข้ารับการผ่าตัด ให้หยุดยานาน 1-2 วัน หาก CCr > 50 มล./นาที และต้องหยุดยานาน 4 วันหาก CCr 30-50 มล./นาที[11]

การติดตามผลการรักษา

ปกติไม่จำเป็นต้องตรวจเลือดเพื่อติดตามผลการรักษา ในกรณีที่สงสัยยาเกินขนาดและเป็นสาเหตุของเลือดออกให้ตรวจ ecarin clotting time (ECT) ซึ่งเป็นการตรวจที่จำเพาะกับยานี้[12] แต่มีข้อจำกัดคือเป็นการตรวจที่ไม่สามารถทำได้ทั่วไป สำหรับการทดสอบ thrombin time (TT) หรือ activated partial thrombopastin time (aPTT) หากได้ผลปกติ แปลได้ว่าไม่มีระดับยาในเลือด แต่หากค่ายาวกว่าปกติแปลได้ว่ายังมีระดับยาในเลือด แต่ไม่มีความสัมพันธ์กันระหว่างความผิดปกติของค่าที่ตรวจพบกับระดับยาในเลือด

ภาวะแทรกซ้อนและการแก้ไข

- อาการจุกแน่นท้อง คลื่นไส้อาเจียน เป็นผลจาก tartaric acid ที่เป็นส่วนผสมของยา
- เลือดออกผิดปกติ ปัจจุบันยังไม่มียาที่จะช่วยลบล้างฤทธิ์ มีการทดลองใช้ prothrombin complex concemtrate (PCC) ในอาสาสมัครปกติที่กินยา dabigatran พบว่าไม่มีรายใดเลยที่ PCC สามารถทำให้ค่า aPTT และ ECT กลับมาเป็นปกติ[13] แต่มีรายงานการห้ามเลือดขณะผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจอุดตันในผู้ป่วยที่กำลังได้รับยา dabigatran ได้สำเร็จด้วยการใช้ recomnibant human activated FVII (rhFVIIa) ร่วมกับการทำ hemodialysis[14]

Rivaroxaban (Xarelto®)

กลไกการออกฤทธิ์

ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ FXa โดยตรง (direct FXa inhibitor) ไม่ต้องอาศัย antithrombin ในการทำงาน ยาไม่สามารถยับยั้งการทำงานของ thrombin และเกล็ดเลือด

การขจัดยา

หลังการดูดซึมยาจะออกฤทธิ์เต็มที่หลังรับประทานยา 2-4 ชม. มีเพียงร้อยละ 33 ของยาจะถูกขจัดทางไต ยาจับกับโปรตีนในเลือดมากกว่าร้อยละ 90 ดังนั้นการทำ hemodialysis เพื่อขจัดยาจึงไม่ได้ผล ยาที่เหลือจะถูกตับทำลายโดยอาศัย cytochrome P 450 (3A4) ดังนั้นต้องใช้ยาด้วยความระมัดระวังหากผู้ป่วยมีปัญหาทางตับ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคตับที่มีเลือดออกผิดปกติร่วมด้วย ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาหาก CCr > 30 มล./นาที ควรใช้ด้วยความระมัดระวังหาก CCr 15-29 มล./นาที และไม่แนะนำให้ใช้ยาหาก CCr < 15 มล./นาที ยามีระยะครึ่งชีวิต 9-13 ชม. และต้องหยุดยานาน 24 ชม. ยาจึงจะหมดฤทธิ์

ขนาดยาและรูปแบบ

ยาบรรจุเป็นเม็ดๆ ละ 10, 15 และ 20 มก. ขนาดยาที่ใช้แตกต่างกันขึ้นกับข้อบ่งชี้ หากใช้เพื่อป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยโรคหัวใจผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ให้ วันละครั้งๆ ละ 10 มก. สำหรับการป้องกันการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันหลังผ่าตัดเปลี่ยนข้อ

เข่าหรือสะโพกให้เริ่มยาหลังผ่าตัด 6 ชม. ในขนาด 10 มก./ครั้ง วันละครั้ง และให้ติดต่อกันนาน 10-14 วัน และ 35 วัน สำหรับการเปลี่ยนข้อเข่าและข้อสะโพกตามลำดับ สามารถใช้ rivaroxaban เป็นยาเดี่ยวในการเริ่มรักษาหลอดเลือดดำอุดตันได้โดยไม่ต้องใช้เฮปารินนำ แต่ต้องเริ่มยาในขนาดสูง คือ 15 มก./ครั้ง รับประทานวันละ 2 เวลา เป็นเวลา 3 สัปดาห์ จากนั้นจึงลดยาลงเหลือ 20 มก./ครั้ง วันละครั้ง เป็นเวลานาน 3-12 เดือน โดยพิจารณาเป็นรายๆ ไป

ข้อบ่งชี้

• ป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยโรคหัวใจผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation[15] (ได้ผ่านการรับรองให้ใช้ได้ในประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศแคนาดา กลุ่มประเทศยุโรป และประเทศไทย)

• ป้องกันการเกิดหลอดเลือดดำชั้นลึกที่ขาอุดตันในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่า[16] หรือข้อสะโพก[17] (ได้ผ่านการรับรองให้ใช้ได้ในประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศแคนาดา กลุ่มประเทศยุโรป และประเทศไทย)

•รักษาโรคหลอดเลือดดำชั้นลึกที่ขาอุดตันและหรือหลอดเลือดแดงที่ปอดอุดตัน[18,19] (ได้ผ่านการรับรองให้ใช้ได้ในประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศแคนาดา กลุ่มประเทศยุโรป และประเทศไทย)

วิธีบริหารยา

เป็นยารับประทานวันละครั้ง สามารถรับประทานได้ทั้งก่อนและหลังอาหาร ยานี้ถูกรบกวนจากยาที่ถูกตับทำลาย เช่น ยาต้านเชื้อรากลุ่ม azole และยาต้านโรคเอดส์ เช่น protease inhibitor หรือ clarithromycin ที่ทำให้ระดับยา rivaroxaban มีระดับสูงขึ้น นอกจากนี้ยาที่ลดฤทธิ์ rivaroxaban ได้แก่ rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital เป็นต้น

การเปลี่ยนชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือด มีคำแนะนำในการเปลี่ยนยาดังนี้ กรณีที่ต้องการเปลี่ยนจาก rivaroxaban เป็น warfarin ให้เริ่ม wafarin คู่กันไปกับ rivaroxaban จนกว่า PT-INR จะมากกว่าหรือเท่ากับ 2 จึงหยุด rivaroxaban และเพื่อความมั่นใจว่าค่า PT-INR ที่ยาวเป็นผลจาก warfarin ไม่ใช่ผลจาก rivaroxaban แนะนำให้ตรวจ PT-INR ซ้ำ หลังจากหยุด rivaroxaban แล้ว 24 ชม. ซึ่งจะเป็นค่า PT-INR ที่เป็นผลจาก warfarin เท่านั้น กรณีที่ต้องการเปลี่ยนจาก warfarin เป็น rivaroxaban สามารถหยุด wafarin ได้เลย และเริ่ม rivaroxaban เมื่อ PT-INR น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2.5 ประเด็นสำคัญคือเมื่อเริ่มยา rivaroxaban ไปแล้ว PT-INR อาจจะกลับสูงได้อันเป็นผลจาก ribvaroxaban จึงไม่แนะนำให้เจาะ PT-INR อีก

การติดตามผลการรักษา

ปกติไม่จำเป็นต้องตรวจเลือดเพื่อติดตามผลการรักษาเนื่องจากค่า aPTT, TT หรือ prothrombin time (PT) ไม่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด ยกเว้นว่าผลการตรวจอยู่ในเกณฑ์ปกติจึงจะสามารถบอกได้ว่าไม่มีระดับยาในเลือด ขณะนี้กำลังพัฒนาการตรวจ anti-Xa[20] แบบ chromogenic assay ซึ่งมีความไวและความจำเพาะกับระดับยา rivaroxaban ในเลือดมากขึ้น

ภาวะแทรกซ้อนและการแก้ไข

ยาอาจจะทำให้มีอาการคลื่นไส้และมีการอักเสบของตับ ปัจจุบันยังไม่มียาที่จะช่วยลบล้างฤทธิ์ของยาได้ แต่มีการลองใช้ PCC ในอาสาสมัครปกติที่กินยา rivaroxaban พบว่า PCC 50 ยูนิต/กก. สามารถทำให้ค่า PT กลับมาเป็นปกติได้ในทันทีที่ฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำ[13] นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้ rhFVIIa ห้ามเลือดได้เป็นผลสำเร็จ

Apixaban (Eliquis®)

กลไกการออกฤทธิ์

ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ FXa โดยตรง (direct FXa inhibitor) โดยไม่ต้องอาศัย antithrombin ในการทำงานเช่นเดียวกับ rivaroxaban

การขจัดยา

ยาจะออกฤทธิ์เต็มที่หลังรับประทานยา 2-4 ชม. ร้อยละ 25 ของยาจะถูกขจัดทางไต ดังนั้นไม่ต้องปรับยาในผู้ป่วยโรคไต แต่ไม่ควรพิจารณาใช้ยาหาก CCr < 15 มล./นาที ยาที่เหลือจะถูกตับทำลายโดยเอนไซม์ cytochrom P450 (3A4) ระยะครึ่งชีวิตของยา 8-15 ชม.

ขนาดยาและรูปแบบ

บรรจุเป็นเม็ดๆ ละ 2.5 มก. ขนาดยาที่ใช้แตกต่างกันขึ้นกับข้อบ่งชี้ หากใช้เพื่อป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยโรคหัวใจผิดจังหวะชนิด atrial fibril-

lation ให้ 5 มก./ครั้ง วันละ 2 ครั้ง สำหรับการป้องกันการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันหลังผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าหรือสะโพกให้เริ่มยาหลังผ่าตัด 6 ชม. ในขนาด 2.5 มก./ครั้ง วันละ 2 ครั้ง และให้ติดต่อกันนาน 10-14 วัน และ 35 วัน สำหรับการเปลี่ยนข้อเข่าและข้อสะโพกตามลำดับ สามารถใช้ apixaban เป็นยาเดี่ยวในการเริ่มรักษาหลอดเลือดดำอุดตันได้โดยไม่ต้องใช้ heparin นำเช่นเดียวกับ rivaroxaban แต่ต้องเริ่มในขนาดที่สูง กล่าวคือ 10 มก./ครั้ง วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน จากนั้นให้ลดเหลือ 5 มก./ครั้ง วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 3-12 เดือน โดยพิจารณาเป็นรายๆ ไป

ข้อบ่งชี้

- ป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยโรคหัวใจผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation[21] (ได้ผ่านการรับรองให้ใช้ได้ในประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศแคนาดา กลุ่มประเทศยุโรป แต่ยังไม่ผ่านการรับรองให้ใช้ในประเทศไทย)
- ป้องกันการเกิดหลอดเลือดดำชั้นลึกที่ขาอุดตันในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่า[22] หรือข้อสะโพก[23] (ได้ผ่านการรับรองให้ใช้ได้ในประเทศแคนาดา กลุ่มประเทศยุโรป และประเทศไทย)
- รักษาโรคหลอดเลือดดำชั้นลึกที่ขาอุดตันและหรือหลอดเลือดแดงที่ปอดอุดตัน[24] (มีเฉพาะงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ว่าใช้ได้ผล แต่ยังไม่ได้ผ่านการรับรองให้ใช้ได้ในประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศแคนาดา กลุ่มประเทศยุโรป และประเทศไทย)

วิธีบริหารยา

สามารถรับประทานได้ทั้งก่อนและหลังอาหาร ยานี้ถูกรบกวนจากยาที่ถูกตับทำลาย เช่น ยาต้านเชื้อรากลุ่ม azole และยาต้านโรคเอดส์ เช่น protease inhibitor หรือ clarithromycin ที่ทำให้ระดับยา apixaban มีระดับสูงขึ้น นอกจากนี้ยาที่ลดฤทธิ์ apixaban ได้แก่ rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital เป็นต้น

การติดตามผลการรักษา

ปกติไม่จำเป็นต้องตรวจเลือดติดตามผลการรักษา เนื่องจากค่า aPTT, PT และ TT มักยาวผิดปกติเสมอ สำหรับ anti-Xa แบบ chromogenic assay ไม่แนะนำให้ตรวจเนื่องจากยังไม่มีมาตรฐานการสร้าง standard curve สำหรับยา apixaban โดยเฉพาะ

ภาวะแทรกซ้อนและการแก้ไข

ปัจจุบันยังไม่มียาต้านฤทธิ์ apixaban แนะนำให้หยุดยาทันทีที่มีเลือดออกและให้การรักษาห้ามเลือดเฉพาะที่ แม้ว่าจะยังไม่มีรายงานการใช้ FFP, PCC หรือ rhFVIIa เพื่อห้ามเลือดที่เกิดจากยาเกินขนาด แต่คิดว่าน่าจะใช้วิธีเดียวกันกับบที่มีรายงานในการห้ามเลือดที่เกิดจาก rivaroxaban เนื่องจากเป็นยาที่มีการออกฤทธิ์แบบเดียวกัน

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. DeLoughery TG. Oral anticoagulants. In: Goodnight SH, Hathaway WE editors. Disorders of Hemostasis and Thrombosis, A Clinical Guide. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2001:553-66.
2. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism; A systematic review for a practice guideline. Ann Int Med 2007;146:211-22.
3. The Eighth APCC Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2008;133:71S-105S.
4. Weitz JI. Antiplatelet, Anticoagulant, and Fibirnolytic Drugs. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longe DL, Jameson JL, Loscalzo L, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008:735-47.

เอกสารอ้างอิง

1. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. Br J Haematol 2008;141:757-63.
2. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. Br J Haematol 2006;133:19-34.
3. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. The Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004;126 (3 suppl):188S-203S.
4. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram. Ann Intern Med 1993;119:874-81.
5. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Golghaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6

suppl):454S-545S.

6. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G; American College of Chest Physicians. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141: e44S-e88S.
7. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: A review of the literature. Am J Hematol 2008;83: 137-43.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
9. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2007;370:949-56.
10. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361:2342-52.
11. van Ryn J, Stangier J, Haertter S Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate-a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost 2010; 103:1116-27.
12. Samama MM, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. Clin Chem Lab Med 2011;49:761-72.
13. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo controlled, crossover study in healthy subjects. Circulation 2011; 124:1573-9.
14. Warkentin TE, Margetts P, Connolly SJ, Lamy A, Ricci C, Eikelboom JW. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding. Blood 2012;119:2172-4.
15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-91.
16. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total Knee arthroplasty. N Engl J Med 2008;358:2776-86.
17. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. Lancet 2008;372:31-9.
18. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study. Blood 2008;112:2242-7.
19. EINSTEIN-PE investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012; 366:1287-97.
20. Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Guinet C, Gourmelin Y, et al. Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. Thromb Haemost 2012;107:379-87.
21. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ. Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2010;365:981-92.
22. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. N Engl J Med 2009;361:594-604.
23. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; the ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. N Engl J Med 2010;363:2487-98.
24. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2013;369:799-808.

79 Approach to Common Cancers

นพดล โสภารัตนาไพศาล

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นปัญหาที่สำคัญทางสาธารณสุข จากสถิติของกระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2552 พบว่าคนไทยเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเป็นอันดับ 1 สถิติล่าสุดคนไทยป่วยเป็นโรคมะเร็ง 241,051 ราย หรือ 80,350 ราย/ปี ประมาณ 120 (หญิง) - 140 (ชาย) รายต่อประชากร 1 แสนคน ชนิดของมะเร็งที่พบบ่อยตามลำดับ (สถิติล่าสุดทั้งประเทศ พ.ศ. 2544-2546) ในเพศชาย มะเร็งตับและทางเดินน้ำดี มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ส่วนเพศหญิง มะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก มะเร็งตับและทางเดินน้ำดี มะเร็งปอด และมะเร็งลำไส้ใหญ่ และจากสถิติของโรงพยาบาลศิริราช รามาธิบดี และสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ช่วงพ.ศ. 2551-2552 (**ตารางที่ 79.1**)[1]

แนวทางการรักษาโรคมะเร็ง[2]

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรคมีความสำคัญมากในโรคมะเร็ง ส่วนใหญ่จำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาเพื่อให้การรักษาได้ถูกต้อง ปัจจุบันการตรวจทางพยาธิวิทยา เช่น การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยามีบทบาทมากในการวางแผนการรักษา โดยเฉพาะการใช้ยาชนิด molecularly targeted therapy การตรวจหา target ของยากลุ่มนี้มีความจำเป็นต้องได้ชิ้นเนื้อซึ่งสามารถบอกพยากรณ์โรค เช่น มะเร็งเต้านมจำเป็นต้องได้ชิ้นเนื้อเพราะนอกจากใช้ในการวินิจฉัยชนิดของมะเร็งเต้านมแล้ว การตรวจอิมมูโนพยาธิวิทยาหา estrogen receptor, progesterone receptor, และ HER-2/neu receptor ใช้เพื่อพิจารณาการรักษาด้วยวิธีฮอร์โมนหากมี estrogen receptor, progesterone receptor เป็นบวก และให้ยา trastuzumab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ที่ยับยั้งจำเพาะต่อ HER2 มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มีHER2 overexpression หรือ HER2 receptor positive 3+ เป็นต้น

การบอกระยะ (Staging) และพยากรณ์โรค

- ระยะของโรคมะเร็ง (staging) ปัจจุบันใช้ตาม American Joint Committee on Cancer (AJCC) cancer staging manual edition 7th เพื่อวางแผนการรักษา และบอกถึงการพยากรณ์โรค
- การพยากรณ์โรค นอกจาก staging จะบอกถึงการพยากรณ์โรคแล้ว แล้วสภาพร่างกายของผู้ป่วย (performance status, **ตารางที่ 79.2**) อายุ และโรคร่วม มีส่วนสำคัญในการบอกถึงการพยากรณ์โรคและการรักษา

การวางแผนการรักษา

เมื่อวินิจฉัยโรคมะเร็ง ประเมินระยะของโรครวมถึงสภาพร่างกาย อายุ โรคร่วมของผู้ป่วย ก่อนเริ่มการรักษาจำเป็นต้องกำหนดเป้าหมายการรักษา และวางแผนการรักษาตามเป้าหมายนั้น ปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งมีความก้าวหน้ามาก โดยแบ่งเป็น

ตารางที่ 79.1 ข้อมูลสถิติโรคมะเร็งในสถาบันการแพทย์ขนาดใหญ่

อันดับ	ศิริราช พ.ศ. 2551 (8,256 ราย)	รามาธิบดี พ.ศ. 2551 (3,028 ราย)	สถาบันมะเร็ง พ.ศ. 2552 (2,497 ราย)
1	มะเร็งเต้านม	มะเร็งเต้านม	มะเร็งเต้านม
2	มะเร็งตับ	มะเร็งตับ	มะเร็งปอด
3	มะเร็งปอด	มะเร็งปอด	มะเร็งลำไส้ใหญ่
4	มะเร็งลำไส้ใหญ่	มะเร็งปากมดลูก	มะเร็งปากมดลูก
5	มะเร็งต่อมลูกหมาก	มะเร็งลำไส้ใหญ่	มะเร็งตับ

ตารางที่ 79.2 Karnofsky performance status และ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance

ECOG	Description
0	Fully active, able to carry on all predisease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light housework/office work
2	Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any activities related to work. Up and about more than 50% of waking hours.
3	Capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any self-care; totally confined to bed or chair

Karnofsky	Description
100	Normal, no complaints, no evidence of disease
90	Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease
80	Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease
70	Cares for self, unable to carry on normal activity or do active work
60	Requires occasional assistance, but is able to care for most of his/her needs
50	Requires considerable assistance and frequent medical care
40	Disabled, requires special care and assistance
30	Severely disabled, hospitalization indicated; death not imminent
20	Very sick, hospitalization indicated; death not imminent
10	Moribund, fatal processes progressing rapidly

- **ระยะแรก (early stage)** การรักษาเพื่อหายขาด ส่วนใหญ่ผู้ป่วยต้องได้รับการผ่าตัดหรือรังสีรักษา เป็นการรักษาหลัก และเคมีบำบัดเสริมหลังการรักษา (adjuvant chemotherapy) แต่ในโรคมะเร็งบ้างชนิดแม้ว่ามะเร็งลุกลามกระจายไปหลายตำแหน่ง แต่ก็สามารถรักษาให้หายขาดได้ เช่น มะเร็งอัณฑะ เป็นต้น เนื่องจากเป็นมะเร็งที่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดดีมาก (**ตารางที่ 79.3** และ **79.4**)
- **ระยะลุกลาม (advanced stage)** การรักษาเพื่อควบคุมไม่ให้โรคมะเร็งลุกลามมากขึ้น เพื่อให้ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ได้ยาวนานขึ้นและมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น การรักษามะเร็งในระยะนี้แม้ว่าไม่หายขาดแต่ก็จะช่วยบรรเทาอาการซึ่งมีผู้ป่วยบางรายที่อยู่ได้นานหลายปีเนื่องจากการรักษาโรคมะเร็งระยะลุกลามในปัจจุบันมีความก้าวหน้ามาก มีการให้ยาเคมีบำบัด (palliative chemotherapy) เป็นการรักษาหลักของผู้ป่วยส่วนใหญ่และมีการคิดค้นยาที่เป็น molecular targeted therapy ใหม่ออกมาเรื่อยๆ เช่น ในมะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ มะเร็งไต และ gastrointestinal stomal tumor (GIST) เป็นต้น ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่นานเพิ่มมากขึ้นจากในอดีต
- **ระยะใกล้เสียชีวิต (terminal stage)** แม้การรักษาก่อนนี้จะตอบสนองดีก็ตาม ในเวลาต่อมาการรักษาไม่สามารถควบคุมมะเร็งได้ มะเร็งลุกลามมากขึ้น และสภาพร่างกายของผู้ป่วยไม่เหมาะสมต่อการรักษามะเร็งต่อไป ไม่สามารถรับการรักษาด้วยเคมีบำบัดได้อีก ปัจจุบันผู้ป่วยกลุ่มนี้ใช้หลักการรักษาแบบ palliative care เพื่อความสุขสบาย (comfort care) ไม่ทุกข์ทรมานจากมะเร็ง

ตารางที่ 79.3 มะเร็งที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดมีโอกาสหายขาด

Choriocarcinoma
Acute lymphoblastic leukemia ในเด็ก
Burkitt lymphoma
Hodgkin disease
Acute promyeloytic leukemia
Large follicular center cell lymphoma
Embryonal carcinoma of testis
Hairy cell leukemia

ตารางที่ 79.4 มะเร็งที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับการรักษาเฉพาะที่มีโอกาสหายขาด

ร่วมกับการรักษาเฉพาะที่
Wilms' tumor
Osteosarcoma
Ewing sarcoma
Embryonal rhabdomyosarcoma
Adenocarcinoma of breast
Small cell carcinoma of lung
Squamous cell carcinoma of upper aerodigestive tract b
Adenocarcinoma of ovary
Thymoma
ไม่ร่วมกับการรักษาเฉพาะที่
Acute lymphoblastic leukemia ในผู้ใหญ่
Acute myeloblastic leukemia
Lymphoma (บางชนิด)

การรักษาโรคตามแผนและการรักษาภาวะแทรกซ้อน

ได้แก่ การรักษาตามแผนการรักษา พร้อมเฝ้าระวังและรักษาภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา เช่น ภาวะ febrile neutropenia เป็นต้น

การติดตามผู้ป่วยระยะยาว

เป็นการติดตามผลภายหลังการรักษา ในผู้ป่วยบางรายอาจมีภาวะแทรกซ้อนตามหลังจากการรักษาเสร็จสิ้นไปแล้วก็ตาม

มะเร็งปอด

ปัจจัยเสี่ยง

- ร้อยละ 80-90 ของผู้ป่วยมะเร็งปอดเกิดจากการสูบบุหรี่
- คนสูบบุหรี่ 1-2 ซองต่อวัน เพิ่มความเสี่ยงมะเร็งปอดมากกว่าคนไม่สูบบุหรี่ 25 เท่า
- เมื่อหยุดสูบบุหรี่เกิน 5 ปี ความเสี่ยงมะเร็งปอดจะลดลง แต่ยังสูงกว่าคนไม่สูบบุหรี่
- การหายใจรับควันบุหรี่หรือสูบบุหรี่มือสองเป็นสาเหตุของมะเร็งปอด พบร้อยละ 3-5 ของมะเร็งปอด
- สาเหตุอื่น เช่น การสัมผัสสารก่อมะเร็งจากการประกอบอาชีพ เช่น แอสเบสตอส (asbestos) ก๊าซเรดอน สารหนู รังสี และสารเคมีอื่นๆ
- ผู้ป่วยมะเร็งปอดส่วนใหญ่ (ร้อยละ 60-70) เมื่อได้รับการวินิจฉัย อยู่ในระยะลุกลามไม่สามารถรักษาหายขาดได้

การตรวจคัดกรอง

- คำแนะนำจาก US Preventive Services Task Force พ.ศ. 2557 ทบทวนการศึกษาตรวจคัดกรองมะเร็งปอดในคนอายุ 55-80 ปีที่ไม่มีอาการ มีประวัติสูบบุหรี่ 30 pack-year และกำลังสูบบุหรี่อยู่ หรือเลิกมาไม่เกิน 15 ปี โดยใช้ low-dose computed tomography (LDCT), ภาพรังสีทรวงอกและ sputum cytology สรุปว่าการตรวจ LDCTสามารถลดอัตราตายจากมะเร็งปอดได้
- ข้อเสียของการตรวจคัดกรอง LDCT ได้แก่ การได้รับรังสี พบผลบวกลวงได้
- แนะนำให้ตรวจคัดกรอง LDCT ในคนอายุ 55-80 ปีที่ไม่มีอาการ มีประวัติสูบบุหรี่มากกว่า 30 pack-year และกำลังสูบบุหรี่อยู่หรือเลิกมาไม่เกิน 15 ปี และมีสภาพร่างกายที่สามารถรับการผ่าตัดได้
- หยุดตรวจคัดกรอง LDCT ในคนที่เลิกสูบบุหรี่แล้วเกิน 15 ปีหรือสภาพร่างกายไม่สามารถรับการผ่าตัดได้

พยาธิวิทยา

- **Non-small cell lung cancer (NSCLC) พบได้ร้อยละ 80-90 ของผู้ป่วยมะเร็งปอด**
  - *Adenocarcinoma*
    - พบบ่อยในผู้หญิงหรือผู้ป่วยอายุ < 60 ปี
    - พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยไม่สูบบุหรี่
    - มักพบตำแหน่ง peripheral
    - Subtype: Bronchioloalveolar carcinoma (BAC) ภาพรังสี สามารถพบลักษณะต่างๆ กัน เช่น single mass, diffuse multinodular lesion, fluffy infiltrate และถ้าตรวจ LDCT อาจพบ "ground-glass" opacity (GGO)
  - *Squamous cell carcinoma*
    - พบ hypercalcemia เป็น paraneoplastic syndrome ได้บ่อย
    - มักพบตำแหน่ง central
    - ร้อยละ 10 มีโพรง (cavitation)
  - *Large cell carcinoma* มักพบที่ตำแหน่ง peripheral

Hematol/Oncol

- **Small cell lung cancer (SCLC)** พบได้ร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วยมะเร็งปอด
  - มักมาด้วยปัญหา hilar mass ขนาดใหญ่หรือมี mediastinal lymphadenopathy โตมากๆ แต่เนื้องอกต้นเหตุอาจเล็กมาก
  - เป็นสาเหตุของ SVC syndrome ได้บ่อย
  - Paraneoplastic syndrome ทางต่อมไร้ท่อ: พบ hyponatremia จาก SIADH ได้บ่อยที่สุด และพบ Cushing syndrome จาก ectopic ACTH
  - Paraneoplastic syndrome ทางระบบประสาท: Lambert-Eaton syndrome ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการ proximal myopathy สาเหตุเกิดจากแอนติบอดีต่อ voltage-gated calcium channel, Anti-Hu antibody มีปฏิกิริยาข้ามระหว่างแอนติเจนของมะเร็งกับระบบประสาท อาจเป็นสาเหตุของ paraneoplastic encephalomyelitis หรือ sensory neuropathy ได้

อาการแสดง

- อาการที่พบบ่อยที่สุดคือ ไอ หอบเหนื่อย และเจ็บหน้าอก
- อาการไอเป็นเลือดแสดงว่า primary tumor เป็น central lesion
- เกิดปอดอักเสบที่ไม่หายหรือเป็นซ้ำจากมีการอุดตันของหลอดลมเฉพาะที่
- เสียงแหบจากการกดเบียด recurrent laryngeal nerve
- Horner syndrome จาก sympathetic chain involvement
- อาการปวดไหล่ พบได้ใน Pancoast tumor ซึ่งเป็นมะเร็งที่ยอดปอดลุกลามถูก brachial plexus ส่วนล่าง (C8-T2) และผนังอก

การแบ่งระยะ

แบ่งได้ดัง **ตารางที่ 79.5**

การวินิจฉัย

- การตรวจชิ้นเนื้อมีความจำเป็น ถ้าเป็นไปได้ควรเป็นชิ้นเนื้อมากกว่า cytology เพราะชิ้นเนื้อสามารถย้อม immunohistochemistry (IHC) เพื่อแยกชนิดของมะเร็งปอด และสามารถส่งตรวจทางอณูพันธุกรรมเพื่อหา muatation จำเพาะ เช่น EGRG mutation เพื่อพิจารณารักษาด้วย targeted therapy
- Bronchoscopy กรณีที่เป็นรอยโรคส่วนกลาง (central) สามารถวินิจฉัยได้ร้อยละ 80-85
- CT-guided biopsy กรณีที่เป็นรอยโรคส่วนรอบนอก (peripheral) สามารถวินิจฉัยได้ร้อยละ 90
- Positron emission tomography (PET) scan มีความไวมากกว่า CT ใน mediastinal disease แนะนำให้ตรวจ PET scan เพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยเป็น resectable NSCLC
- NSCLC ระยะที่ 4 ไม่จำเป็นต้องทำ bone scan และ CT brain ถ้าไม่มีอาการที่สงสัย

ตารางที่ 79.5 การแบ่งระยะ (staging) ของมะเร็งเต้านม

ระยะ	คำจำกัดความ
Non-small cell lung cancer (NSCLC)	
I	Primary tumor > 2 cm from carina, node negative
II	Primary tumor > 2 cm from carina, hilar nodes positive
IIIA	Tumor < 2 cm from carina, or invading a resectable structure, or ipsilateral mediastinal nodes positive
IIIB	Tumor invading an unresectable structure, supraclavicular, scalene or contralateral mediastinal nodes positive
IV	Separate tumor nodules in a contralateral lobe, malignant pleural effusion or pericardial effusion, tumor with pleural nodules, metastatic disease
Small cell lung cancer (SCLC)	
Limited	Limited to 1 hemithorax, can be encompassed within a tolerable radiation port
Extensive	All other disease, metastatic disease

การรักษา

Non-small Cell Lung Cancer

- *ระยะ I-IIIa*
  - ผ่าตัด ถ้าสภาพร่างกายแข็งแรงและมี pulmonary reserve หลังผ่าตัดเพียงพอ (FEV1 > 0.8 ลิตร)
  - Adjuvant chemotherapy ได้ประโยชน์ในระยะ Ib (tumor > 4 ซม.), II และ IIIa
- *ระยะ IIIb* การฉายรังสี อาจให้เคมีบำบัดร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้
- *ระยะ IV*
  - Palliative care
  - เคมีบำบัด ในผู้ป่วย ECOG 0-1 เพิ่มอัตราการอยู่รอดมากขึ้นเทียบกับการรักษาตามอาการ
  - Targeted therapy ได้แก่ epidermal growth factor receptor (EGFR), tyrosine kinase inhibitor (TKI) ในประเทศไทยมียา erlotinib และ gefitinib ยั้บยัง EGFR) สามารถใช้เป็นยาอันดับ 1 ได้ในผู้ป่วย nonsquamous NSCLC ที่ตรวจชิ้นเนื้อพบ EGFR mutation
  - การฉายรังสี เมื่อมีอาการ เช่น severe bone pain, brain metastasis

Small Cell Lung Cancer

- *Limited stage*
  - เคมีบำบัด (platinum / etoposide based regimen) ร่วมกับการฉายรังสี
  - Prophylactic cranial irradiation สามารถลดการเกิด brain metastases และเพิ่มอัตราการอยู่รอดมากขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รักษา
  - อัตราอยู่รอดเฉลี่ย 18 เดือน, อัตราอยู่รอดระยะยาวร้อยละ 20
- *Extensive stage*
  - Palliative care
  - เคมีบำบัด (platinum / etoposide)
  - อัตราอยู่รอดเฉลี่ย 9 เดือน

มะเร็งเต้านม

- มะเร็งเต้านมเป็นสาเหตุการตายอันดับ 1 ของหญิงไทย
- ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ เพศหญิง อายุมาก มีประวัติมะเร็งเต้านมในครอบครัว เช่น แม่ พี่สาว น้องสาวจะมีโอกาสเป็นมะเร็งเต้านมมากกว่าผู้หญิงทั่วไปเริ่มมีประจำเดือนเร็ว หมดประจำเดือนช้า ใช้ฮอร์โมนทดแทน ไม่มีบุตร ดื่มสุรา อ้วน ไม่ออกกำลังกายอาหาร และสิ่งแวดล้อม
- ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมากกว่าร้อยละ 75 ไม่พบปัจจัยเสี่ยง
- ร้อยละ 5- 10 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม มี germline mutation
  - Li-Fraumeni syndrome (< ร้อยละ 1 ของ hereditary breast cancer) มี p53 tumor-suppressor gene mutation มีความเสี่ยงเป็นมะเร็งเต้านม, osteogenic sarcoma และอื่นๆ
  - Cowden syndrome (< ร้อยละ 1 ของ hereditary breast cancer) มี *PTEN* mutation มีความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านม มะเร็งทางเดินอาหาร และ hamartomatous polyp ในลำไส้
  - *BRCA-1* เป็น tumor-suppressor gene อยู่ที่โครโมโซมตำแหน่ง 17q21 ผู้หญิงที่มี BRCA-1 mutated allele มีโอกาสเป็นมะเร็งเต้านมร้อยละ 60-80 และเป็นมะเร็งรังไข่ร้อยละ 33 ตลอดช่วงชีวิต
  - *BRCA-2* เป็น tumor-suppressor gene เช่นกันอยู่ที่ตำแหน่ง chromosomal locus 13q12 ผู้ที่มี mutated allele จะมีความเสี่ยงเป็นมะเร็งเต้านม และผู้ชายมีโอกาสเป็นมะเร็งเต้านมร้อยละ 6 ตลอดช่วงชีวิต
  - *BRCA1* และ *BRCA-2* mutation ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant, ไม่ถ่ายทอดแบบ sex-linked และความผิดปกติยีนนี้ไม่แสดงผลในผู้ชายส่วนใหญ่ แต่ในเพศหญิงมี high penetrance การใช้ยาป้องกันด้วย tamoxifen, raloxifene การผ่าตัดรังไข่ (oophorectomy) และ/หรือ การผ่าตัดเต้านม (mastectomy) สามารถลดความเสี่ยงการเกิดมะเร็งเต้านมในผู้ป่วย BRCA-1/2 mutation เช่นกรณี แองเจลินา โจลี วัย 37 ปี เมื่อเธอเปิดเผยว่าได้เข้ารับการผ่าตัดเต้านมทั้งสองข้างทิ้งเนื่องจากในตัวเธอมี *BRCA-1* mutation

การตรวจเต้านมด้วยตนเอง

- ตั้งแต่อายุ 20 ปี
- การตรวจเต้านมด้วยตัวเองไม่ลดการตายจากมะเร็งเต้านม แต่มีความสำคัญที่ทำให้ breast awareness เพื่อที่จะได้รับรู้ถึงการเปลี่ยนแปลงของเต้านมและปรึกษาแพทย์ได้เร็ว

การคัดกรองด้วยแมมโมแกรม

- อายุ 35 ปี เริ่มตรวจแมมโมแกรม และแนะนำตรวจอีกครั้งในช่วงอายุ 35-40 ปี เพราะสถิติอายุที่พบมะเร็งเต้านมในคนไทยหรือเอเชียต่างจากในประเทศตะวันตก สถิติของโรงพยาบาลศิริราช รวบรวมการผ่าตัดมะเร็งเต้านมช่วงปี 1976 - 1999 ผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 40 ปีพบมะเร็งเต้านมถึงร้อยละ 22
- อายุ 40 ปีขึ้นไปตรวจแมมโมแกรมทุก 1 ปี

อาการทางคลินิกและการวินิจฉัย

- ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 90 คลำก้อนได้ด้วยตนเอง หรือพบความผิดปกติบริเวณเต้านม เช่น มีอาการปวด มีน้ำนม มีเลือดออกจากหัวนม มีผิวหนังที่เต้านมบุ๋มลงหรือมีการอักเสบ ปวดบวมแดง หรือตรวจพบความผิดปกติจากแมมโมแกรม
- ควรตรวจชิ้นเนื้อด้วย core needle biopsy มากกว่า cytology ด้วย FNA
- โรคมะเร็งเต้านมสามารถแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง อวัยวะอื่น ลุกลามออกนอกท่อน้ำนม แทรกเข้าไปเนื้อเยื่อปกติเรียกว่า invasive breast cancer ถ้าเซลล์มะเร็งอยู่ในท่อน้ำนมไม่มีการแทรกเข้าไปเนื้อเยื่อปกติเรียกว่า in situ carcinoma (มะเร็งระยะ 0) สามารถผ่าตัดรักษาหายขาดได้โดยไม่ต้องตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ เพราะมีโอกาสกระจายไปต่อมน้ำเหลืองน้อยมาก (ร้อยละ 1.7)
- ผู้ป่วย invasive breast cancer ส่วนใหญ่เป็น invasive ductal carcinoma (ร้อยละ 80-90) รองลงมาเป็น invasive lobular carcinoma (ร้อยละ 10-15)
- การย้อมพิเศษชิ้นเนื้อ เป็นการตรวจหา
  - ER และ PR status
  - HER2/neu overexpression
  - Proliferative capacity ของมะเร็ง (เช่น Ki67)

สามารถแบ่งมะเร็งเต้านมเป็น 4 intrinsic subtype ตามการแสดงออกของยีนโดยมีลักษณะทางพยาธิคลินิกดัง

ตารางที่ 79.6 การจำแนกมะเร็งเต้านมตาม intrinsic subtype

Intrinsic subtype	ลักษณะทางพยาธิคลินิก	ผล
Luminal A	**'Luminal A-like'** ER - positive HER2 - negative Ki67 low* < 13% PgR high** > 20%	Low-grade, มักตอบสนองต่อฮอร์โมน ตอบสนองต่อเคมีบำบัดไม่ดีเท่า มีพยากรณ์โรคดี
Luminal B	**'Luminal B-like (HER2 - negative)'** ER - positive HER2 - negative Either Ki67 high or PgR low **'Luminal B-like (HER2 - positive)'** ER - positive HER2 - positive any Ki67 any PgR	พยากรณ์โรคแย่กว่า luminal A.
HER2 overexpression	**'HER2 - positive (nonluminal)'** HER2 - positive ER and PgR absent	พยากรณ์โรคในอดีตไม่ดี แต่หลังจากมี trastuzumab ผลการรักษาของผู้ป่วย HER2 - positive ดีขึ้นอย่างมาก
Basal-like	**'Triple - negative (ductal)'** ER and PgR absent HER2 - negative	High-grade, พยากรณ์โรคไม่ดี ผู้ป่วยที่มี BRCA mutation มักเป็นกลุ่มนี้

ตารางที่ 79.6

การแบ่งระยะ

แบ่งได้ดัง **ตารางที่ 79.7**

การรักษา

1. มะเร็งเต้านมระยะต้น

การรักษา local/ loco-regional disease

- *Breast conservation surgery* ร่วมกับฉายแสง มีอัตรารอดชีวิตโดยรวมไม่ต่างจาก modified radical mastectomy (MRM)
- *Sentinel lymph node biopsy* ทำให้เกิด lymphedema น้อยกว่า axillary lymph node dissection

Adjuvant therapy (**ตารางที่ 79.8**)

- *ฮอร์โมน* มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มี ER expression
  - ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือน - tamoxifen 5 ปี
  - ผู้ป่วยวัยหลังหมดประจำเดือน - AIs (both non-steroidal and steroidal) 5 ปี หรือ tamoxifen 5 ปี หรือ AIs 2 -3 ปีตามด้วย tamoxifen จนครบ 5 ปี
- *เคมีบำบัด* แนะนำให้ในกลุ่มผู้ป่วย
  - Triple negative
  - HER2-positive
  - High-risk luminal HER2 - negative เช่น มีต่อมน้ำเหลือง
- *HER2 - directed therapy*
  - Trastuzumab ร่วมกับเคมีบำบัดในผู้ป่วย HER2 overexpression / amplification ลดโอกาสเป็นซ้ำได้ร้อยละ 50 เทียบกับกลุ่มที่ได้เคมีบำบัดอย่างเดียว เพิ่มโอกาสปลอดโรคที่ 3 ปีร้อยละ 10 และเพิ่มอัตรารอดชีวิตที่ 3 ปีอีกร้อยละ 3

Adjuvant radiation

- ทุกรายที่ผ่าตัดแบบ breast conservation
- ต่อมน้ำเหลืองเป็นบวก > 4 ตำแหน่ง
- ขนาดก้อน T3 (> 5 ซม.) หรือ T4
- Surgical margin เป็นบวก

ตารางที่ 79.7 การแบ่งระยะ (staging) ของมะเร็งเต้านม

ระยะ		คำจำกัดความ
I	Early stage	Small primary tumor (≤ 2 cm), node negative, no distant metastases
II	Early stage	Involved axillary lymph nodes or large primary tumor (> 2 cm), no distant metastases
III	Locally advanced disease	Large tumor and involved nodes Matted or fixed axillary nodes Tumor with direct extension to the skin or chest wall Inflammatory breast cancer: redness, warmth, peau d'orange skin changes
IV	Distant metastases	Common sites (in order of frequency) are bone, lung, liver, adrenals, and brain

ตารางที่ 79.8 การเลือก adjuvant therapy ตาม subtype ของมะเร็งเต้านม

Subtype	การรักษาที่แนะนำ	ความเห็น
Luminal A-like	ฮอร์โมนอย่างเดียวในผู้ป่วยส่วนใหญ่	ควรให้เคมีบำบัดถ้า tumor burden มาก (ต่อมน้ำเหลืองเป็นบวก >4 ตำแหน่งหรือก้อน ≥ T3) หรือเป็น grade 3
Luminal B-like (HER2 - negative)	ฮอร์โมน + เคมีบำบัดในผู้ป่วยส่วนใหญ่	
Luminal B-like (HER2 - positive)	เคมีบำบัด + anti-HER2 + ฮอร์โมน	
HER2 - positive (nonluminal)	เคมีบำบัด + anti-HER2	
Triple - negative (ductal)	เคมีบำบัด	

ตารางที่ 79.9 ปัจจัยพยากรณ์โรคของมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายคือ

ปัจจัยพยากรณ์โรค	ดี	ไม่ดี
Performance status	ดี	แย่
ตำแหน่งของโรค	กระดูกและเนื้อเยื่ออ่อน	อวัยวะภายในและสมอง
จำนวนตำแหน่งของโรค	ไม่มาก	มาก
Hormone receptor	Positive	Negative
HER-2/neu status	Negative	Positive
ระยะปลอดโรค	> 2 ปี	< 2 ปี
เคยได้รับ adjuvant therapy	ไม่เคย	เคย
เคยได้รับการรักษามะเร็งเต้านมระยะลุกลาม	ไม่เคย	เคย

2. มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

มีเป้าหมายการรักษาคือ เพิ่มคุณภาพชีวิต ลดอาการ และทำให้อายุยืนยาวขึ้น

ปัจจัยพยากรณ์โรค

ปัจจัยพยากรณ์โรคของมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายคือ (**ตารางที่ 79.9**)

การรักษา

ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย (**ตารางที่ 79.9**)

- *ฮอร์โมน* ลักษณะของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่น่าจะตอบสนองต่อฮอร์โมน ได้แก่
  - มีระยะปลอดโรคนานกว่า 2 ปี
  - ไม่มี involvement ของอวัยวะภายใน
  - ตำแหน่งการกระจายไม่มาก
  - อาการไม่มาก
  - โรคดำเนินช้า
- *เคมีบำบัด*
  - ผู้ป่วยมี symptomatic visceral disease
  - ER- and PR-negative disease
  - ใช้ฮอร์โมนแล้วไม่ตอบสนอง
- *Bisphosphonate* ในผู้ป่วยที่มีการกระจายไปกระดูก สามารถลดอาการปวดและกระดูกหักได้

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. http://www.thaipost.net/news/070111/32494. มะเร็งคนไทยพุ่งแห่รักษาศิริราช. 2011.
2. Kasper DLH, Randolph T. Approach to the patient with cancer. 2008.
3. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual, 7th ed. New York: Springer; 2010.
4. Hong WK, American Association for Cancer Research, 8th ed. Connecticut: People's Medical Pub. House; 2010.
5. Armitage JO, Niederhuber JE, Abeloff's Clinical Oncology, 5th Edition Churchill Livingstone/Elsevier; 2014.
6. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition. McGraw Hill Professional; 2011.
7. National Cancer Institute. PDQ® Non-Small Cell Lung Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2014. http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional (16 Mar 2014, date last accessed).
8. National Cancer Institute. PDQ® Small Cell Lung Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2014. http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/small-cell-lung/healthprofessional/page1 (16 Mar 2014, date last accessed).
9. National Cancer Institute. PDQ® Breast Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2014. www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional (16 Mar 2014, date last accessed).
10. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. Ann Oncol 2013;24:2206-23.

80 HIV Infection

อุบลวรรณ จงวุฒิเวศย์
อนุภพ จิตต์เมือง

บทนำ

บทความนี้จะกล่าวถึงการดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวีเอชไอวีในหัวข้อต่อไปนี้

1. แนวทางการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญ
2. การวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีเฉียบพลัน (acute HIV infection)
3. การดูแลรักษาด้วยยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวีเรื้อรัง (chronic HIV infection) ได้แก่
    - ข้อบ่งชี้ของยาต้านไวรัส
    - ผลข้างเคียงของยาที่สำคัญ
    - ปฏิกิริยาระหว่างยาที่สำคัญ
    - การดูแลรักษาหลังเริ่มยาต้านไวรัส
    - การดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีกลุ่มพิเศษหรือมีโรคร่วมอื่นๆ

แนวทางการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญ

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อเอชไอวีทุกรายนอกจากการซักประวัติและตรวจร่างกายที่เกี่ยวข้องแล้วจำเป็นต้องมีการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานเพื่อประเมินผู้ป่วย มีข้อแนะนำดังนี้1

1. การตรวจที่จำเป็น ได้แก่

- Anti-HIV ในกรณีที่ไม่เคยมีผลตรวจยืนยันมาก่อน
- CD4 T cell count ทุกรายก่อนเริ่มรักษาหรือทุก 3-6 เดือนในผู้ติดเชื้อที่ยังไม่ได้ยาต้านไวรัส
- Complete blood count (CBC), การทำงานของไตและตับ
- ไวรัสตับอักเสบบีและซี
- Viral load ถ้าสามารถทำได้ควรตรวจก่อนเริ่มให้ยาต้านไวรัสไม่เกิน 1 เดือนเพื่อใช้เป็นค่าพื้นฐานในการติดตามการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเพราะเป็นตัวชี้วัดการตอบสนองการรักษาที่ดีที่สุด หรือในกรณีที่ปรับเปลี่ยนสูตรยา

2. การตรวจอื่น ๆ ได้แก่

- ระดับน้ำตาลและไขมันในเลือด ตรวจปัสสาวะ ภาพรังสีทรวงอก การทดสอบการตั้งครรภ์ แนะนำในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงหรือมีข้อบ่งชี้
- การตรวจคัดกรองโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ (sexually-transmitted disease, STD) ให้กรณีผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยง มีข้อบ่งชี้ หรือระดับ CD4 ต่ำ นอกจากนั้นควรตรวจคัดกรองซิฟิลิสโดย RPR หรือ VDRL ในครั้งแรกที่พบว่าติดเชื้อเอชไอวี และติดตามอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง ถ้าพบ RPR titer >1:32 แนะนำให้ตรวจ CSF RPR เพื่อหา neurosyphilis
- ตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธี pap smear
- การคัดกรองโรคติดเชื้อฉวยโอกาส
    - วัณโรค ให้ตรวจภาพรังสีปอดครั้งแรกที่พบว่าติดเชื้อเอชไอวี
    - CMV ที่จอประสาทตา ควรตรวจตาโดยวิธี indirect ophthalmoscope ในผู้ที่มี CD4 น้อยกว่า 100 เซลล์/ลบ.มม.
- การตรวจหายีนดื้อยาต้านไวรัส (genotypic resistance testing) ข้อบ่งชี้คือ ช่วยตัดสินใจเลือกยาต้านไวรัสในกรณีที่การรักษาล้มเหลวจากไวรัสดื้อยา มีปริมาณไวรัสในเลือด >1,000 ก็อปปี้ขึ้นไป และในหญิงตั้งครรภ์ที่มีไวรัสในเลือด >1,000 ก็อปปี้ขณะได้ยาต้านไวรัส ผู้ป่วยที่สงสัยไวรัสดื้อยาแนะนำให้ตรวจขณะที่ได้ยาหรือภายใน 4 สัปดาห์หลังหยุดยาต้านไวรัสเพราะการตรวจไวรัสดื้อยาต้องมีปริมาณของไวรัสที่มียีนดื้อยาอย่างน้อยร้อยละ 10-20 เมื่อเทียบกับไวรัสที่ไม่ดื้อยา ผู้ป่วยที่หยุดยาต้านไวรัสเกิน 4 สัปดาห์จะทำให้สายพันธุ์ของไวรัสที่ไม่ดื้อยา เพิ่มปริมาณมากขึ้นและสัดส่วนของไวรัสที่ดื้อยาลดลงทำให้ตรวจไม่พบยีนดื้อยา การตรวจหายีนดื้อยาต้านไวรัสตั้งแต่ก่อนเริ่มรักษามีการแนะนำในบางประเทศ เนื่องจากมีผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสดื้อยาตั้งแต่แรก (primary drug resistance)

การติดเชื้อเอชไอวีเฉียบพลัน (Acute HIV Infection)

การวินิจฉัย

ทำได้ยากเนื่องจากผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดง

ไม่จำเพาะ หลังจากติดเชื้อ 2-6 สัปดาห์ผู้ป่วยจะมีไข้ ต่อมน้ำเหลืองโต ผื่น ปวดกล้ามเนื้อและข้อ ปวดศีรษะ ถ่ายเหลว แผลในปาก เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำ ค่าการทำงานของตับผิดปกติ ซึ่งไม่จำเพาะสามารถพบได้ในการติดเชื้ออื่นๆ เช่น infectious mononucleosis จาก Epstein-Barr virus (EBV) หรือ cytomegalovirus (CMV) การติดเชื้อไวรัส ไข้หวัดใหญ่ ไวรัสตับอักเสบ การติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม *Streptococcus* และซิฟิลิส เป็นต้น บางการศึกษาพบว่าการตรวจพบไข้ร่วมกับผื่นผิวหนัง mucocutaneous ulcer การติดเชื้อรา *Candida* ในปากและการตรวจพบเยื่อหุ้มสมองอักเสบมีความจำเพาะมากขึ้น[2-4] ดังนั้นแพทย์ต้องสงสัยภาวะในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่มีลักษณะทางคลินิกดังกล่าว การวินิจฉัยประกอบด้วย

1. ผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มเสี่ยง ได้แก่ มีเพศสัมพันธ์กับผู้ติดเชื้อเอชไอวีหรือกลุ่มเสี่ยง ใช้เข็มฉีดยาเสพติดร่วมกัน สัมผัสเลือดหรือสารคัดหลั่ง ผู้ป่วย STD รายใหม่ร่วมกับมีลักษณะทางคลินิกข้างต้นภายใน 2-6 สัปดาห์หลังจากมีประวัติเสี่ยง อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ปฏิเสธพฤติกรรมเสี่ยงแต่มีลักษณะทางคลินิกที่ไม่สามารถอธิบายจากสาเหตุอื่นๆ ก็ควรคิดถึงภาวะนี้เช่นกัน

2. ลักษณะทางคลินิก (ตารางที่ 80.1)

3. การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ มีหลายวิธี (**ตารางที่ 80.2**) แต่ละวิธีมีความไวแตกต่างกันขึ้นกับระยะเวลาที่ได้รับเชื้อและการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย

สรุปแนวทางการวินิจฉัยประกอบด้วย แพทย์ต้องสงสัยในผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมเสี่ยงโดยอาจมีหรือไม่มีอาการและอาการแสดงทางคลินิกร่วมกับตรวจพบ anti-HIV ให้ผลลบหรือ indeterminate ในขณะที่ตรวจพบปริมาณไวรัสในเลือด (10,000 ก็อปปี้/มล. ขึ้นไป ในกรณีที่ตรวจพบไวรัสต่ำแนะนำให้ส่ง qualitative HIV RNA หรือ p24 antigen เพื่อยืนยันทั้งนี้ขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ผู้ป่วยติดเชื้อหลังมีพฤติกรรมเสี่ยง และต้องตรวจ anti HIV ซ้ำที่ 3-6 เดือนเพื่อยืนยันว่าเกิด seroconversion

ตารางที่ 80.1 ร้อยละของลักษณะทางคลินิกของการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีระยะเฉียบพลัน

ลักษณะทางคลินิก	ร้อยละ
ไข้	80
อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร	70-80
ต่อมน้ำเหลืองโต	70
ปวดข้อและหรือปวดกล้ามเนื้อ	50
ปวดศีรษะ	50
ผื่นผิวหนัง	50
คลื่นไส้อาเจียน ถ่ายเหลว	45-50
คอหอยอักเสบ	40-45
แผลในเยื่อบุช่องปาก	40
เยื่อหุ้มสมองอักเสบชนิด aseptic	30
แผลที่อวัยวะเพศและทวารหนัก	2-5

ตารางที่ 80.2 ชนิดและวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญเพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีระยะเฉียบพลัน[1,3,5]

ชนิดและวิธี	การแปลผล	ระยะเวลาเฉลี่ยที่ตรวจพบหลังการติดเชื้อ	ข้อสังเกต
Qualitative HIV RNA	Positive	7-10 วัน	ตรวจได้เฉพาะบางสถาบัน
p 24 antigen	Positive	2 สัปดาห์	ความไวต่ำแต่ความจำเพาะสูงกว่าวิธี HIV RNA
Ag/Antibody test (4th generation ELISA)	Positive	2-3 สัปดาห์	นิยมตรวจคัดกรองกรณีการบริจาคโลหิต
Quantitative HIV RNA (viral load)	≥ 10,000 ก็อปปี้/มล.	2-3 สัปดาห์ ขึ้นไป	ปกติจะมากกว่า 100,000 ก็อปปี้/มล.
Anti HIV (Western blot)	Positive	30 วันขึ้นไป	ไม่นิยมตรวจเนื่องจากวิธีการตรวจซับซ้อน
Anti HIV (EIA)	Non-reactive หรือ indeterminate	80-90 วัน	ควรตรวจซ้ำที่ 3-6 เดือน

EIA, Enzyme immunoassay; ELISA, Enzyme-linked immnuosorbent assa

การรักษา

1. ยาต้านไวรัส การศึกษายังมีจำกัด ยังไม่ทราบระยะเวลาการรักษาและผลข้างเคียงระยะยาว ก่อนรักษาจึงต้องประเมินอย่างถี่ถ้วน ประโยชน์ของการให้ยาต้านไวรัสเชื่อว่าจะลดความรุนแรงของอาการ ปรับเปลี่ยน viral setpoint และลดการสูญเสียของ lymphoid tissue ที่ทางเดินอาหาร รักษาระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายและป้องกันการแพร่เชื้อไปสู่บุคคลอื่น พบว่าการทานยาต้านไวรัส 48 สัปดาห์จะชะลอการลดลงของ CD4 แต่ผลเกิดเพียงชั่วคราว[6] ในขณะที่ยังไม่ทราบความเสี่ยงของการใช้ยาในระยะยาว ประโยชน์ ผลข้างเคียง และการดื้อยาในอนาคต แนวทางของสหรัฐอเมริกาแนะนำดังนี้

- หญิงมีครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีเฉียบพลันทุกราย (AI) ต้องรักษาด้วยยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการติดเชื้อสู่ทารก สูตรยาให้ใช้แนวทางเดียวกับผู้ติดเชื้อเอชไอวีเรื้อรัง ภายหลังคลอดบุตรแนะนำให้ทานยาต่อ และปฏิบัติตามแนวทางเดียวกับผู้ที่ไม่ได้ตั้งครรภ์
- ให้เริ่มยาต้านไวรัสในผู้ไม่ได้ตั้งครรภ์แต่มีการติดเชื้อเอชไอวีเฉียบพลัน (BII) แต่ประโยชน์ในระยะยาวยังไม่ชัดเจน

2. ประเมินและดูแลรักษาคู่นอนหรือกลุ่มเสี่ยงติดเชื้อจากผู้ป่วย ในรายที่มีประวัติเสี่ยงต่อการติดเชื้อ เช่น มีเพศสัมพันธ์แบบไม่ได้ป้องกัน ใช้เข็มฉีดยาเสพติดร่วมกัน หรือถูกเลือดและสารคัดหลั่งที่มีความเสี่ยงภายใน 72 ชม. แนะนำให้ทานยาป้องกัน (post-exposure prophylaxis) ตามข้อบ่งชี้

การติดเชื้อเอชไอวีเรื้อรัง (Chronic HIV Infection)

การให้ยาต้านไวรัสเป็นการรักษามาตรฐาน เนื่องจากลดอัตราตาย เพิ่มคุณภาพชีวิต รักษาระบบภูมิคุ้มกันและป้องกันการแพร่กระจายของโรค

ข้อบ่งชี้ของการให้ยาต้านไวรัส

ในผู้ที่ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน (treatment naïve) ข้อบ่งชี้ที่สำคัญและมีคำแนะนำและหลักฐานการศึกษาระดับ AIII ขึ้นไปสรุปใน **ตารางที่ 80.3** ข้อบ่งชี้อื่นๆ ที่เชื่อว่ามีประโยชน์ แต่ต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมได้แก่ ระดับ CD4 ≥500 เซลล์/ลบ.มม. ติดเชื้อตับไวรัสอักเสบซีร่วมด้วย สูงอายุ มีความเสี่ยงหรือเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วยมะเร็ง (ที่ไม่ใช่ระยะสุดท้าย) เป็นต้น

การเลือกสูตรยา

แตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย ต้องคำนึงถึงปัจจัยต่างๆ ได้แก่ โรคร่วมของผู้ป่วย ผลข้างเคียง

ตารางที่ 80.3 ข้อบ่งชี้ระดับคำแนะนำและหลักฐานของประโยชน์ของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน

ข้อบ่งชี้	ระดับคำแนะนำ	ประโยชน์
CD4 < 350 เซลล์/ลบ.มม.	AI	ลดอัตราการเสียชีวิตและความเจ็บป่วยที่เกี่ยวข้องกับเอชไอวี
CD4 350-500 เซลล์/ลบ.มม.	AII	ชะลอการเจ็บป่วยและลดการเกิด AIDS-defining illness
CD4 ลดลงอย่างรวดเร็ว (เช่น >100 เซลล์ลบ.มม./ปี)	AIII	
AIDS-defining illness*	AI	ลดอัตราการเสียชีวิตและความเจ็บป่วยที่เกี่ยวข้องกับเอชไอวี
กำลังตั้งครรภ์*	AI	ลดการติดเชื้อของทารกในครรภ์
HIV-associated nephropathy (HIVAN)*	AII	ชะลอการเสื่อมของไต
มีการติดเชื้อในไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย*	AII	ชะลอการเกิดตับแข็ง
ผู้ป่วย heterosexual ที่มีคู่นอนไม่ได้ติดเชื้อ (serodiscordant)**	AI	ลดการติดเชื้อในคู่นอน

* ไม่ขึ้นกับระดับ CD4
** มีประโยชน์ในผู้ติดเชื้อที่มีระดับ CD4 350-550 เซลล์/ลบ.มม. ร่วมกับปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเสี่ยง

ID

อันตรกิริยาระหว่างยา การตั้งครรภ์ compliance ความสะดวก ปริมาณไวรัสก่อนเริ่มยาและผลการตรวจยืนดื้อยา (ถ้ามี) ปัจจุบันสูตรยามาตรฐานที่แนะนำเป็นตัวแรกมี 3 สูตร ดังต่อไปนี้

1. **Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) - based** ประกอบไปด้วย nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) 2 ชนิดร่วมกับ non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) 1 ชนิด เป็นสูตรที่นิยมมากที่สุดในการเริ่มต้นรักษา NRTI 2 ชนิดที่แนะนำ ได้แก่ tenofovir (TDF) + emtricitabine (FTC), TDF + lamivudine (3TC), zidovudine (AZT) + 3TC และ abacavir (ABC) + 3TC บางชนิดอยู่ในรูปแบบชนิดรวมเม็ดทำให้สะดวกในการรับประทานยิ่งขึ้น ส่วนยากลุ่ม NNRTI ที่แนะนำเรียงตามลำดับคือ efavirenz (EFV) nevirapine (NVP) และยาใหม่คือ rilpivirine (RPV) บางชนิดอยู่ในรูปแบบรวมเม็ดระหว่าง TDF/FTC/EFV

ยากลุ่ม NRTI 2 ชนิดที่นำมาจับคู่กัน (dual NRTIs) มีข้อดีแตกต่างกัน เช่น TDF/FTC หรือ 3TC มีประสิทธิภาพดี รับประทานวันละครั้ง และสามารถใช้รักษาในรายที่มีไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย AZT/3TC ใช้ได้ในหญิงตั้งครรภ์ ABC/3TC รับประทานวันละครั้ง และไม่มีผลต่อไต NRTI 2 ชนิดที่ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกันเนื่องจากเกิดผลข้างเคียงเพิ่มขึ้นหรือประสิทธิภาพไม่ดี ได้แก่ stavudine (d4T) + didanosine (ddI), ddI + TDF และ d4T + AZT

2. **Protease inhibitor (PI) - based** ประกอบไปด้วย NRTI 2 ชนิดร่วมกับ PI 1 ชนิดโดยเลือก NRTI 2 ชนิดดังกล่าวข้างต้นร่วมกับ boosted PI คือใช้ ritonavir (RTV) คู่กับ PI ตัวอื่นๆ ซึ่งชนิดของ PI ที่แนะนำ ได้แก่ boosted atazanavir + ritonavir (ATV/r), boosted darunavir + ritonavir (DRV/r), boosted lopinavir + ritonavir (LPV/r) ซึ่งอยู่ในรูปแบบชนิดรวมเม็ด ส่วนยา PI อื่นๆ เช่น saquinavir (SQV) ต้องทานหลายเม็ดและมีรายงานทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ, fosamprenavir (FPV) ยังไม่มีในประเทศไทย

3. **Integrase strand transfer inhibitor (INSTI) - based** ซึ่งประกอบไปด้วย NRTI 2 ชนิดร่วมกับยากลุ่ม INSTI 1 ชนิด โดยเลือก NRTI 2 ชนิดดังกล่าวข้างต้นซึ่งชนิดที่แนะนำและมีหลักฐานของการศึกษามากที่สุดคือTDF + FTC รองลงมาคือ TDF + 3TC, ABC + 3TC และ AZT + 3TC ตามลำดับ ส่วนยากลุ่ม INSTI ที่แนะนำในปัจจุบันคือ raltegravir (RAL)

สูตรยามาตรฐานทั้ง 3 สูตรมีข้อดีและข้อเสียที่แตกต่างกัน (**ตารางที่ 80.4**) ในประเทศไทยยังแนะนำเริ่มรักษาด้วย NNRTI-based regimen เว้นแต่เมื่อเกิดผลข้างเคียงจากยากลุ่ม NNRTI จึงจะเปลี่ยนเป็น PI-based

ตารางที่ 80.4 แสดงข้อดีและข้อเสียของยาต้านไวรัสสูตรมาตรฐาน 3 สูตรหลักที่แนะนำในปัจจุบัน

NNRTI-based	PI-based	INSTI-based
ข้อดี	**ข้อดี**	**ข้อดี**
• EFV-based ประสิทธิภาพดีใช้เป็นมาตรฐานในการเทียบกับยากลุ่มอื่น • EFV รับประทานวันละครั้งและมีรูปแบบชนิดยารวมเม็ดเช่น TDF/FTC/EFV • รับประทานง่ายและสะดวก	• ประสิทธิภาพในการรักษาดีเทียบเท่ากับ EFV-based • เกิดการดื้อยายากเพราะต้องใช้ยืนดื้อยาหลายๆ ชนิด และดื้อทั้งกลุ่มน้อย • สูตรมาตรฐานในหญิงตั้งครรภ์	• TDF/FTC/RAL ประสิทธิภาพในการรักษาดีเทียบเท่ากับ EFV-based • ผลข้างเคียงน้อยและปฏิกิริยาระหว่างยาน้อย
ข้อเสีย	**ข้อเสีย**	**ข้อเสีย**
• ผลข้างเคียงเรื่องผื่นแพ้ยา • ผลข้างเคียงเรื่องตับอักเสบ • ผลข้างเคียงทางระบบประสาทจาก EFV • ผลต่อทารกในครรภ์จาก EFV • เกิดการดื้อยาง่ายและสามารถดื้อต่อยาทั้งกลุ่ม	• ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร • ผลข้างเคียงด้านเมตาบอลิก • จำนวนเม็ดยาต่อการรับประทานมาก • ปฏิกิริยาระหว่างยาหลายชนิดและบางชนิดต้องทานพร้อมหรือหลังอาหารทันที	• ต้องรับประทานวันละ 2 ครั้ง • เกิดการดื้อยาได้ง่าย • ข้อมูลในการใช้คู่กับ NRTI คู่อื่นๆ มีจำกัด

EFV, efavirenz; FTC, emtricitabine; INSTI, integrase strand transfer inhibitor; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; RAL, raltegravir; TDF, tenofovir

ตารางที่ 80.5 สูตรยาต้านไวรัสที่แนะนำสำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน

สูตรที่ควรเริ่มใช้	คำแนะนำ
NNRTI-based regimen - EFV/TDF/FTC **PI-based regimen** - ATV/r + TDF/FTC - DRV/r + TDF/FTC **INSTI-based regimen** - RAL + TDF/FTC	- EFV มีรายงานความพิการในทารกของสัตว์ทดลอง จึงไม่ควรใช้ในหญิงที่มีโอกาสตั้งครรภ์ - ควรใช้ TDF ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีไตทำงานผิดปกติ - ไม่ควรใช้ ATV/r ในผู้ป่วยที่ใช้ omeprazole >20 มก./วัน
สูตรทางเลือก	**คำแนะนำ**
NNRTI-based regimen - EFV + ABC/3TC - RPV/TDF/FTC - RPV + ABC/3TC **PI-based regimen** - ATV/r + ABC/3TC - DRV/r + ABC/3TC - LPV/r + ABC/3TC or TDF/FTC **INSTI-based regimen** - RAL + ABC/3TC	- ไม่แนะนำให้ใช้ RPV ในผู้ป่วยที่มีระดับไวรัสในเลือด >100,000 ก๊อปปี้/มล. - มีรายงานการเกิดความล้มเหลวในการกดเชื้อไวรัสสูงขึ้นในผู้ที่มีระดับ CD4 ก่อนรักษา <200 เซลล์/มล.และได้รับยา RPV + 2 NRTI - ห้ามใช้ PPI ร่วมกับ RPV - ไม่ควรใช้ ABC ในผู้ที่มีผล HLA-B*5701 เป็นบวก - ใช้ ABC ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือมีระดับเชื้อไวรัสก่อนรักษา >100,000 ก๊อปปี้/มล. - ไม่แนะนำให้ใช้ LPV/r วันละครั้งในหญิงตั้งครรภ์

EFV, efavirenz; FTC, emtricitabine; INSTI, integrase strand transfer inhibitor; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; RAL, raltegravir; TDF, tenofovir; ABC, abacavir; LPV, lopinavir; DRV, darunavir; 3TC, lamivudine

ตารางที่ 80.6 แสดงผลข้างเคียงที่สำคัญของยาต้านไวรัสทั้งสามกลุ่ม

ผลข้างเคียง	NRTI	NNRTI	PI
ผลข้างเคียงต่อตับ	Steatosis: AZT,d4T,ddI Non-cirrhotic portal HT: ddI	Hypersensitivity hepatitis: NVP (โดยเฉพาะรายที่ CD4 สูง)[a]	Indirect hyperbilirubinemia: ATV, IDV
Hypersensitivity reactions[b]	ABC	NVP	-
ผื่นแพ้ยา (rash)	-	NNRTI เกือบทุกตัว	ATV, DRV
ผื่นแพ้ยารุนแรง[c]	-	NVP พบมากกว่า EFV	
ผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร	คลื่นไส้อาเจียน: ddI, AZT ตับอ่อนอักเสบ: ddI		คลื่นไส้อาเจียน: PI ทุกตัว ถ่ายเหลว: LPV/r มากกว่าตัวอื่นๆ
ผลข้างเคียงด้านเมตาบอลิก[d]	AZT, d4T, ddI, ABC	EFV	PI เกือบทุกตัว
Lactic acidosis	d4T, AZT, ddI		
Lipodystrophy	Lipoatrophy: d4T, AZT	Lipohypertrophy: NNRTI เกือบทุกตัว	Lipohypertrophy: PI เกือบทุกตัว
ผลต่อระบบทางเดินปัสสาวะ	พิษต่อไต: TDF		พิษต่อไตและการเกิดนิ่ว: IDV, ATV
ผลต่อระบบประสาท	GBS-like syndrome: d4T Peripheral neuropathy: d4T, ddI	ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง: EFV	

GBS, Guillain-Barre syndrome

[a] เพศชายและเพศหญิง ระดับ CD4 >400 และ > 250 เซลล์/ลบ.มม. ตามลำดับ

[b] ได้แก่ ไข้ ผื่น ปวดข้อและกล้ามเนื้อ ถ่ายเหลว ตับอักเสบ ปอดอักเสบ

[c] ได้แก่ Steven Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis

[d] ได้แก่ ระดับไขมันในเลือดผิดปกติ ภาวะดื้อต่ออินซูลิน โรคเบาหวาน

regimen[7] คำแนะนำในประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำสูตรยาใน **ตารางที่ 80.5**

ผลข้างเคียง

เกิดได้หลายรูปแบบตั้งแต่ไม่รุนแรงจนถึงรุนแรงจนเสียชีวิตได้ ตารางที่ **80.6** แสดงผลข้างเคียงที่สำคัญของยาต้านไวรัสทั้ง 3 กลุ่ม นอกจากนี้ผลข้างเคียงบางชนิดจะพบเฉพาะยาต้านไวรัสบางตัว เช่น AZT จะมีผลต่อไขกระดูกและกล้ามเนื้อ TDF มีรายงานว่าเกี่ยวข้องกับภาวะกระดูกบาง (osteopenia) ยากลุ่ม PI อาจทำให้เลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยโรคฮีโมฟิเลีย

ปฏิกิริยาระหว่างยา

ควรระวังในกรณีที่ผู้ป่วยต้องรับประทานยาอื่นๆ ร่วมด้วยโดยเฉพาะยากลุ่ม NNRTI และ PI เนื่องจากมีการเมตาบอลิซึมที่ตับผ่าน cytochrome P450 ชนิด CYP3A4 เป็นหลัก **ตารางที่ 80.7** แสดงอันตรกิริยาระหว่างยาที่สำคัญและควรหลีกเลี่ยง ปรับขนาด หรือเลี่ยงไปใช้ยาทางเลือกอื่นๆ

การติดตามหลังเริ่มยาต้านไวรัส

ภายหลังเริ่มยาต้านไวรัสต้องตรวจติดตามความสม่ำเสมอของการรับประทานยา ผลข้างเคียง การตอบสนองทางคลินิกและตรวจทางห้องปฏิบัติการขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยได้รับยาสูตรไหน บางชนิดควรดู CBC ค่าการทำงานของตับและไตในช่วง 2-8 สัปดาห์หลังรับประทานยา ยาที่มีผลทางเมตาบอลิกต้องตรวจระดับไขมันและน้ำตาลในเลือด ผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อโรคไตที่ได้รับ TDF ต้องตรวจปัสสาวะและดูระดับเกลือแร่ในเลือดเป็นระยะๆ ผู้ป่วยทุกรายต้องดูระดับ CD4 และปริมาณไวรัสใน

ตารางที่ 80.7 แสดงปฏิกิริยาระหว่างยาที่สำคัญที่ควรหลีกเลี่ยง ควรปรับขนาดหรือควรใช้ยาทางเลือกอื่นๆ

ชนิดของยาต้านไวรัส	ยาที่ควรหลีกเลี่ยง	ยาที่ต้องปรับขนาดหรือควรใช้ยาทางเลือก
Boosted PI	PI จะเพิ่มระดับของยาเหล่านี้และก่อให้เกิดพิษต่อยา • ergot derivative • lovastatin, simvastatin • midazolam, triazolam • sidelnafil • salmeterol • cisapride • fluticasone inhaled or intranasal ยาที่ลดระดับ PI • rifampicin, rifapentine • PPI, H2-RA ลดระดับ ATV • St. John's Wort	PI จะเพิ่มระดับยาเหล่านี้แนะนำให้ใช้ขนาดต่ำๆหรือใช้ยาทางเลือก • tricyclic antidepressant (TCA) • diazepam, alprazolam (แนะนำให้ใช้ lorazepam, oxazepam) • itraconazole • clarithromycin (แนะนำให้ใช้ azithromycin) • dihydropyridine CCB • atrovastatin, rosuvastatin • colchicine PI จะลดระดับยาเหล่านี้แนะนำให้ปรับขนาดหรือใช้ยาทางเลือก • hormonal oral contraceptive (ใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นๆ ร่วมด้วย) • methadone ยาที่ลดระดับ PI • carbamazepine, phenobarb, phenytoin
NNRTI (EFV, NVP)	NNRTI จะเพิ่มระดับยาเหล่านี้และก่อให้เกิดพิษต่อยา • ergot derivatives • midazolam, triazolam • cisapride ยาที่ลดระดับ NNRTI • rifapentine • St. John's Wort	NNRTI จะลดระดับยาเหล่านี้แนะนำให้ปรับขนาดหรือใช้ยาทางเลือก • azole antifungal ยกเว้น fluconazole • clarithromycin • methadone • hormonal oral contraceptive

CCB, Calcium channel blocker; H_2-RA, H_2-receptor antagonist; PPI, Proton pump inhibitor

ตารางที่ 80.8 คำแนะนำและหรือข้อควรระวังในการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีกลุ่มพิเศษหรือมีโรคร่วมอื่นๆ

กลุ่มพิเศษหรือโรคร่วมจำเพาะ	คำแนะนำและหรือข้อควรระวัง
วัยรุ่น	- ขนาดของยาแนะนำให้ปรับขนาดตาม Tanner staging (I-V) ไม่ขึ้นกับอายุ - เน้นความสำคัญเรื่อง compliance - ตรวจรักษาและป้องกัน STD โดยเฉพาะ human papilloma virus - แนะนำวิธีการคุมกำเนิดที่เหมาะสม
ผู้ที่ใช้สารเสพติด	- กลุ่มนี้จะมีโรคร่วมอื่นๆ เช่น โรคตับ โรคไต โรคทางจิตเวช โรคเลือด ควรเลือกยาให้เหมาะสมและระวังอันตรกิริยาระหว่างยาในรายที่กำลังบำบัดด้วย methadone หรือ buprenorphine
หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร	- สูตรยาต้านไวรัสที่เหมาะสมที่สุดคือ AZT/3TC/LPV/r - หลีกเลี่ยงการใช้ d4T, ddl, NVP เนื่องจากเกิดผลข้างเคียงสูง และหลีกเลี่ยง EFV ในช่วงแรกของการตั้งครรภ์ - ควรมีการให้ AZT ขนาดสูงในช่วงเจ็บครรภ์คลอดและให้ยาแก่ทารกทันทีหลังคลอด - หลีกเลี่ยงการตัดฝีเย็บ เจาะถุงน้ำคร่ำและการใช้ methergin ในช่วงเจ็บครรภ์คลอด - พิจารณาผ่าตัดคลอดกรณี ไม่ได้ฝากครรภ์ ไม่ได้รักษาด้วยยาต้านไวรัสหรือรักษามาน้อยกว่า 4 สัปดาห์ก่อนคลอด ทานยาไม่สม่ำเสมอหรือปริมาณไวรัสในเลือด >1,000 ก็อปปี้[8] - หลีกเลี่ยงการให้นมบุตร
ผู้สูงอายุ	- ผู้ป่วยจะมีโรคร่วมอื่นๆ เช่น โรคความดันสูง เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง โรคไต โรคตับโรคหัวใจ ภาวะกระดูกบาง ควรติดตามและตรวจเลือดที่จำเป็นเป็นระยะๆ - ระมัดระวังปฏิกิริยาระหว่างยาต้านไวรัสกับยาอื่นๆ ที่รับประทานร่วมกัน
HBV co-infection	- ยากลุ่ม NRTI ที่ควรใช้คู่กันคือ TDF ร่วมกับ FTC หรือ TDF ร่วมกับ 3TC กรณีไม่สามารถใช้ TDF ได้ แนะนำให้ใช้ entecavir หรือยาที่ใช้รักษาตับอักเสบบีอื่นๆ ร่วมกับยาต้านไวรัสสูตรมาตรฐาน - ไม่ควรหยุดยาต้านไวรัสดังกล่าวทันทีเนื่องจากทำให้เกิดการอักเสบของตับรุนแรงได้ - กรณีที่ต้องมีการปรับสูตรยาต้านไวรัสเนื่องจากการรักษาล้มเหลว ให้คงยาที่มีฤทธิ์ต่อไวรัสตับอักเสบบีไว้ในสูตรร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดใหม่
HCV co-infection	- การรักษาเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบซีต้องรับประทานยาหลายเม็ด ควรระวังเรื่องผลข้างเคียงต่อยาและปฏิกิริยาระหว่างยา โดยเฉพาะยากลุ่มใหม่ของไวรัสตับอักเสบซี (boceprevir และ telaprevir) ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับยากลุ่ม PI - ยากลุ่ม NRTI ที่ไม่แนะนำให้ใช้เพราะจะเกิดพิษต่อตับมากขึ้น ได้แก่ d4T, ddl และ AZT - ผู้ที่ระดับ CD4 <200 เซลล์/ลบ.มม. แนะนำให้รักษาเอชไอวีก่อนจนกระทั่งระดับ CD4 เพิ่มขึ้น จึงพิจารณารักษาไวรัสตับอักเสบซี
ผู้ป่วยวัณโรค	- แนะนำให้พิจารณาเริ่มยาต้านไวรัสหลังจากรักษาวัณโรค โดยระยะเวลาในการเริ่มยาขึ้นอยู่กับระดับ CD4 ดังนี้ - CD4 ≤ 50 เซลล์/ลบ.มม. ควรเริ่มยาภายใน 2 สัปดาห์ - CD4 50-200 เซลล์/ลบ.มม. ควรเริ่มยาภายใน 2-4 สัปดาห์ ถ้าลักษณะทางคลินิกรุนแรง เจ็บป่วยหนัก ค่า BMI หรือ Karnofsky score ต่ำ หรือมีภาวะทุพโภชนาการ - CD4 >200 เซลล์/ลบ.มม. ถ้าลักษณะทางคลินิกดี สามารถเริ่มยาหลังจาก 2-4 สัปดาห์ได้ แต่ไม่ควรช้าเกิน 8-12 สัปดาห์ - Rifampicin ไม่แนะนำให้ใช้คู่กับ PI - IRIS สามารถพบได้หลังจากเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส พิจารณารักษาตามอาการไม่จำเป็นต้องหยุดยาต้านวัณโรคและยาต้านไวรัส
ผู้ป่วย cryptococcal meningitis	- ผู้ป่วยที่มีความดันในสมองสูง มีระดับเชื้อราในน้ำไขสันหลังปริมาณมากหรือมีอาการรุนแรง แนะนำให้ เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสดหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราที่เหมาะสมอย่างน้อย 2-4 สัปดาห์ เพราะการเริ่มยาต้านไวรัสที่เร็วเกินไปอาจมีผลทำให้เกิด IRIS รุนแรงได้[9]

BMI, Body mass index; IRIS, Immune reconstitution inflammatory syndrome

ID

กระแสเลือด ในช่วงแรกอาจตรวจ 2-3 ครั้งต่อปี ในรายที่ตอบสนองดีช่วงหลังแนะนำให้ตรวจ 1-2 ครั้งต่อปี นอกจากนั้นแนะนำให้ตรวจปริมาณไวรัสในเลือดหลังปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเป็นสูตรดื้อยาได้ 3 หรือ 6 เดือน ระดับของเชื้อไวรัสควรต่ำกว่าระดับที่ตรวจพบ (below detection limit) ภายใน 3-6 เดือนหลังเริ่มการรักษาในผู้ที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน

การดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีกลุ่มพิเศษหรือมีโรคร่วมจำเพาะอื่น ๆ

ผู้ติดเชื้อเอชไอวีกลุ่มพิเศษหรือมีโรคร่วมอื่นๆ นอกจากให้การดูแลรักษาตามมาตรฐานดังกล่าวข้างต้นแล้ว แพทย์ต้องทราบคำแนะนำและหรือข้อควรระวังดัง **ตารางที่ 80.8**

เอกสารอ้างอิง

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/ Adultand AdolescentGL.pdf.
2. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. AIDS 2002; 16:1119-29.
3. Diagnosis and management of acute HIV infection. New York State Department of Health AIDS Institute: www.hivguidelines.org
4. Apoola A, Ahmad S, Radcliffe K. Primary HIV infection. Int J STD AIDS 2002;13:71-8.
5. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 infection. N Engl J Med 2011;364:1943-54.
6. The SPARTAC trial investigators. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. N Engl J Med 2013; 368:207-17.
7. National Guidelines on HIV/AIDS Diagnosis and Treatment: Thailand 2010: http://www.thaiaidssociety.org/data/PDFs/ ThaiHIVGuideline2010.PDF
8. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Sep. 14, 2011; pp 1-207. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/ PerinatalGL.pdf.
9. Longley N, Harrison TS, Jarvis JN. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome. Curr Opin Infect Dis 2013; 26:26-34.

81 Opportunistic Infections in HIV Patient

อุบลวรรณ จงวุฒิเวศย์
อนุภพ จิตต์เมือง

บทนำ

เชื้อที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อฉวยโอกาส (opportunistic infection) ที่พบบ่อยๆ และเป็นปัญหาในผู้ป่วยเอชไอวี ได้แก่

1. non-Typhi *Salmonella*
2. *Mycobacterium tuberculosis*
3. *Mycobacterium avium* complex (MAC)
4. *Cryptococcus neoformans*
5. *Histoplasma capsulatum*
6. *Penicillium marneffei*
7. *Pneumocytis jirovecii*
8. *Toxoplasma gondii*

การติดเชื้อ Non-typhoidal Salmonellosis[1-3]

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี CD4 < 100 เซลล์/ลบ.มม.

การวินิจฉัย

การเพาะเชื้อในอุจจาระและเลือดในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการถ่ายเหลวร่วมกับมีไข้

การรักษา

เนื่องจากผู้ป่วยเอชไอวีมีแนวโน้มจะเกิดการติดเชื้อที่รุนแรง จึงแนะนำให้รักษาด้วยยาต้านจุลชีพได้แก่[1]

1. Fluoroquinolone

Ciprofloxacin จัดเป็นยาที่มีข้อมูลและการศึกษามากที่สุด ส่วน ofloxacin, levofloxacin และ moxifloxacin ประสิทธิภาพใกล้เคียงกันแต่ข้อมูลยังมีจำกัด

2. ยาต้านจุลชีพทางเลือกอื่น ๆ

- Sulfamethoxazole-trimethoprim (TMP/SMX) หรือ co-trimoxazole
- Cephalosporin ได้แก่ ceftriaxone, cefotaxime

สูตรการรักษา[1,2]

ยังไม่ทราบระยะเวลาของการให้ยาที่แน่นอน ส่วนใหญ่ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของการติดเชื้อและระดับภูมิคุ้มกัน

- **สูตรแนะนำ**
  - กรณีที่อาการไม่รุนแรงร่วมกับ CD4 count ≥ 200 เซลล์/ลบ.มม. ให้ ciprofloxacin 500-750 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง หรือ 400 มก. ฉีดวันละ 2 ครั้ง 7-14 วัน
  - กรณีที่อาการรุนแรงร่วมกับ CD4 count ≤ 200 เซลล์/ลบ.มม. ให้ ciprofloxacin ดังกล่าวข้างต้น นาน 2-6 สัปดาห์
- **สูตรทางเลือก**
  - TMP/SMX, TMP 5-10 มก./กก./วัน รับประทานหรือฉีด หรือ ceftriaxone 2 กรัม/วัน ฉีดระยะเวลาเช่นเดียวกับสูตรแนะนำ

การป้องกันและควบคุมโรค

ไม่แนะนำให้การป้องกันแบบทุติยภูมิในผู้ป่วยทุกราย แนะนำให้ให้กรณีที่ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำร่วมกับมี CD4 ต่ำ โดยให้รับประทานยาต้านจุลชีพตามผลความไวของยานานอย่างน้อย 6 เดือนและหยุดยาหลังมีการตอบสนองต่อยาต้านไวรัส

วัณโรค[3-5]

เป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย อาการและอาการแสดงขึ้นอยู่กับระดับภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย ถ้า CD4 > 350 เซลล์/ลบ.มม. ลักษณะทางคลินิกจะคล้ายกับผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ถ้า CD4 < 350 เซลล์/ลบ.มม. (โดยเฉพาะ < 200 เซลล์/ลบ.มม.)[6] จะพบความผิดปกติที่ lower lobe, middle lobe, interstitial infiltration, miliary infiltration ร่วมกับ mediastinal lymphadenopathy อาจแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ โดยไม่พบความผิดปกติที่ปอด เช่น ต่อมน้ำเหลือง เยื่อหุ้มปอด เยื่อหุ้มหัวใจ เยื่อหุ้มสมอง การติดเชื้อแบบแพร่กระจาย (disseminated) หรือทำให้เกิดอาการ sepsis syndrome

การวินิจฉัย

ถ่ายภาพรังสีทรวงอกทุกรายโดยไม่ต้องคำนึงถึงตำแหน่งของการติดเชื้อ ผู้ป่วยที่ระดับภูมิคุ้มกันต่ำมากๆ อาจให้ผลปกติได้ การตรวจเสมหะทั้งย้อมสีทนกรดร่วมกับส่งเพาะเชื้อมัยโคแบคทีเรียและการตรวจความไวของยา

การตรวจด้วยวิธี nucleic acid amplification test (NAAT) หรือ direct amplification test มีความไวและความจำเพาะสูงในกรณีที่เป็นเสมหะย้อมสีทนกรดพบเชื้อ ส่วนเสมหะที่ตรวจไม่พบเชื้อจากการย้อมสีทนกรด หรือจากสิ่งส่งตรวจอื่นๆ พบว่าความไวจะลดลง และต่ำกว่าการเพาะเชื้อ จึงต้องเพาะเชื้อร่วมด้วยเสมอ

การวินิจฉัยวัณโรคนอกปอดอาจต้องตรวจชิ้นเนื้อเพื่อวินิจฉัย ได้แก่ needle aspiration หรือ tissue biopsy ส่งตรวจทางพยาธิวิทยา และให้ส่งย้อมสีทนกรด NAATs และเพาะเชื้อด้วย

การรักษา

การรักษาวัณโรคในผู้ป่วยเอชไอวีมีหลักการดังต่อไปนี้

1. สูตรและระยะเวลาการรักษาเหมือนกับผู้ป่วยที่ไม่มีเอชไอวี
2. ควรให้ยาสูตรที่กินทุกวันอย่างน้อยในช่วงแรก (intensive phase)
3. แนะนำให้ใช้ directly observed therapy (DOT)
4. ควรติดตามการรักษาและผลอย่างใกล้ชิด เนื่องจากผู้ป่วยมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากยา และปฏิกิริยาระหว่างยาได้บ่อย
5. แนะนำให้เริ่มยาต้านไวรัสในเวลาที่เหมาะสม
6. หลังการรักษาผู้ป่วยบางราย โดยเฉพาะหากได้ยาต้านไวรัสมาไม่นานร่วมด้วยอาจมีอาการและอาการแสดงของภาวะ immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)

สูตรการรักษาและระยะเวลา

Rifampicin เป็นยาที่สำคัญลดโอกาสกลับเป็นวัณโรคซ้ำได้ 2-3 เท่าเมื่อเทียบกับสูตรยาที่ไม่มี rifampicin สูตรที่เหมาะสมในการรักษาวัณโรคครั้งแรกประกอบด้วย

ระยะแรกหรือระยะเข้มข้น (initial/intensive phase) กินเวลานาน 2 เดือน โดยให้ยารับประทานวันละครั้ง ได้แก่

- INH 5-8 มก./กก. (สูงสุดไม่ควรเกิน 300 มก.)
- Rifampicin 10 มก./กก. (450-600 มก.)
- Pyrazinamide 20-30 มก./กก. (1,000-1,500 มก.)
- Ethambutol 15-20 มก./กก. (800-1,200 มก.)

ร่วมกับ pyridoxine 25-50 มก./วัน

ระยะต่อเนื่อง (continuation phase) หลังจากรักษาระยะแรกครบ ถ้าผลการเพาะเชื้อกลับมาพบว่าเชื้อไม่ดื้อยามาตรฐานดังกล่าวร่วมกับอาการของผู้ป่วยดีขึ้น ให้รับประทาน INH และ rifampicin ในขนาดเดิมต่อจนครบระยะเวลาที่กำหนด ในกรณีที่ไม่ทราบผลเพาะเชื้อหรือผลทดสอบความไวของยา และมีความเสี่ยงต่อการเกิดการดื้อยา INH องค์การอนามัยโลกแนะนำให้คง ethambutol ไว้ในสูตรร่วมกับ INH และ rifampicin คือ HRE ต่อเนื่องจนสิ้นสุดการรักษา[5,6] ระยะเวลาการรักษาขึ้นอยู่กับลักษณะรอยโรค อาการ และตำแหน่งการติดเชื้อวัณโรค **(ตารางที่ 81.1)**

ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ rifampicin ได้ เช่น แพ้ยา มีปฏิกิริยาระหว่างยา แนะนำให้ใช้ streptomycin 10-15 มก./กก. (ไม่เกิน 1,000 มก.) ฉีดเข้ากล้ามวันละครั้งแทน rifampicin ในระยะแรก โดยอาจให้ยากลุ่ม fluoroquinolone เช่น ofloxacin 600-800 มก./วัน, levofloxacin 500-

ตารางที่ 81.1 ระยะเวลาของการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคในระยะต่อเนื่องและระยะเวลารวม

	ระยะเวลาของ continuation phase (เดือน)	ระยะเวลารวม (เดือน)
อาการตอบสนองช้า, ภาพรังสีปอดพบ cavity และ/หรือผลเพาะเชื้อจากเสมหะยังพบเชื้อวัณโรคหลังรักษาระยะ intensive ครบ	7	9
Extrapulmonary TB	4-7	6-9
TB meningitis, tuberculoma, bone and joint	6-10	8-12

750 มก./วัน, หรือ moxifloxacin 400 มก./วันร่วมด้วย ถ้าไม่มี rifampicin ในสูตรระยะเวลาของการรักษาต้องให้นานกว่า 12-18 เดือน

การติดเชื้อ *Mycobacterium avium complex* (MAC)[1-3]

MAC ประกอบด้วย 2 สปีชีส์ที่สำคัญ คือ *M. avium* และ *M. intracellulare* พบบ่อยในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีระดับ CD4 <50 เซลล์/ลบ.มม. อาการและอาการแสดงได้แก่ การติดเชื้อแบบแพร่กระจาย เช่น ปอด ลำไส้ ไขกระดูก ตับ ม้าม ต่อมน้ำเหลือง และกระดูก เป็นต้น ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการไข้เรื้อรัง ถ่ายเหลวเรื้อรัง ปวดท้อง น้ำหนักลด อ่อนเพลีย ตรวจร่างกายจะพบ ซีด ตับม้ามและต่อมน้ำเหลืองโต นอกจากนี้การติดเชื้อเฉพาะที่ก็พบได้ เช่น ต่อมน้ำเหลือง ปอด แผลที่เยื่อบุต่างๆ ข้อและกระดูก เป็นต้น

การวินิจฉัย

การเพาะเชื้อจากเลือด ไขกระดูก ต่อมน้ำเหลือง ชิ้นเนื้อและสารน้ำของร่างกายจากบริเวณที่ปลอดเชื้อ (sterile body fluid) มีโอกาสพบเชื้อมากกว่าร้อยละ 90 ในรายที่ติดเชื้อแบบแพร่กระจาย

การตรวจวินิจฉัยที่ไม่จำเพาะ ได้แก่ การย้อมสีทนกรด ถ้าพบก็ไม่สามารถแยกสปีชีส์ของมัยโคแบคทีเรียได้ กรณีที่ตรวจพบเชื้อจากเสมหะหรืออุจจาระก็ไม่สามารถแยกได้ว่าเป็นเชื้อที่ปนเปื้อนหรือเป็นเชื้อก่อโรคจริง

การรักษา

ยากลุ่ม macrolide (clarithromycin, azithromycin) เป็นยาหลักที่ใช้รักษาและจำเป็นต้องให้ร่วมกับยากลุ่มอื่นๆ ได้แก่ ethambutol, rifampicin, aminoglycoside (amikacin, streptomycin), หรือ fluoroquinolone สูตรการรักษาแสดงใน **ตารางที่ 81.2**

ระยะเวลาของการรักษา

ผู้ป่วยที่รับประทานยารักษา MAC มากกว่า 12 เดือนขึ้นไปร่วมกับอาการทางคลินิกดีขึ้น ผลเพาะเชื้อเป็นลบและมีระดับ CD4 > 100 เซลล์/ลบ.มม. ขึ้นไปติดต่อกันนานเกิน 3-6 เดือนหลังได้ยาต้านไวรัส สามารถพิจารณาหยุดยารักษา MAC ได้

การป้องกันและควบคุมโรค

ผู้ป่วยที่มีระดับ CD4 ≤ 50 เซลล์/ลบ.มม. แนะนำให้รับประทานยาต้านจุลชีพเพื่อป้องกันการติดเชื้อ MAC แบบปฐมภูมิ คือ clarithromycin 500 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง หรือ azithromycin 1,000-1,250 มก. สัปดาห์ละครั้ง ให้จนกระทั่งระดับ CD4 > 100 เซลล์/ลบ.มม. ติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือนหลังจากได้ยาต้านไวรัส

ตารางที่ 81.2 สูตรการรักษา MAC ในผู้เชื้อเอชไอวี

สูตรการรักษา	คำแนะนำ
สูตรแนะนำ	
Clarithromycin 500 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้งร่วมกับ ethambutol 15 มก./กก./วัน ± rifamycin (rifabutin 300 มก./วัน หรือ rifampicin 450-600 มก./วัน)	แนะนำให้ rifamycins ร่วมด้วยในกรณี advanced AIDS, อาการรุนแรง, ไม่สามารถเข้าถึงการรักษาด้วยยาต้านไวรัสได้
สูตรทางเลือก	
Azithromycin 500 มก. รับประทานวันละครั้งร่วมกับ ethambutol ± rifamycin ตามที่กล่าวข้างต้น	Azithromycin มีปฏิกิริยาระหว่างยาและผลข้างเคียงน้อยกว่า clarithromycin แต่ข้อมูลทางคลินิกน้อยกว่า
ยาต้านจุลชีพอื่นๆ	
Amikacin 10-15 มก./กก. IV, IM วันละครั้ง Fluoroquinolone (ciprofloxacin 500-750 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง, levofloxacin 500 มก. วันละครั้ง, moxifloxacin 400 มก. วันละครั้ง) Linezolid 600 มก./วัน	ในกรณีที่อาการรุนแรง การรักษาไม่ได้ผล เช่น ผลเพาะเชื้อยังให้ผลบวก สงสัยมีการดื้อยา macrolide ให้ใช้ยาดังต่อไปนี้ร่วมด้วย หรือ linezolid กรณียาอื่นๆ ไม่ได้ผล (salvage)

การติดเชื้อ *Cryptococcus neoformans*[3,4,7]

ส่วนใหญ่เกิดในผู้ป่วยที่มีระดับ CD4 < 100 เซลล์/ลบ.มม.[1] ระยะแรกผู้ป่วยบางรายแสดงอาการของระบบการหายใจ ต่อมาจะติดเชื้อเข้าสู่กระแสเลือดและแพร่กระจายไปยังอวัยวะต่างๆ โดยเยื่อหุ้มสมองอักเสบเป็นอาการที่พบบ่อยที่สุด ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการไข้ ปวดศีรษะแบบกึ่งเฉียบพลัน (subacute) ตรวจร่างกายจะพบอาการแสดงของ meningeal irritation และ cranial neuropathy เพียง 1 ใน 4 ถึง 1 ใน 3 เท่านั้น อวัยวะอื่นๆ ได้แก่ การติดเชื้อที่ปอด ผิวหนัง ต่อมน้ำเหลือง ไขกระดูก กระดูก หรือการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย

การวินิจฉัย

เยื่อหุ้มสมองอักเสบ

1. การตรวจน้ำไขสันหลัง ผู้ป่วยจะมีความดันในช่องเยื่อหุ้มสมองสูงกว่า 20 ซม.น้ำ ร่วมกับมีโปรตีนสูงเล็กน้อย (50-150 มก./ดล.) น้ำตาลปกติหรือต่ำเล็กน้อย และมีเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนนิวเคลียร์เพิ่มขึ้น (5-100 เซลล์/ลบ.มม.) ในรายที่ภูมิคุ้มกันต่ำมากๆ อาจไม่พบการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาว การเพาะเชื้อและการตรวจหาแอนติเจนของเชื้อ (cryptococcal antigen) จากน้ำไขสันหลังให้ผลบวกมากกว่าร้อยละ 80-90 ในขณะที่การตรวจวิธี india ink จะให้ผลบวกร้อยละ 60-80
2. การเพาะเชื้อจากเลือด ให้ผลบวกร้อยละ 50-70
3. การตรวจ cryptococcal antigen จากเลือด ให้ผลบวกร้อยละ 95
4. การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองจะพบ multiple hypodensed cystic lesions ที่บริเวณ basal ganglia ร่วมกับ leptomeningeal enhancement, communicating hydrocephalus เป็นต้น

อวัยวะอื่น ๆ

นำสิ่งส่งตรวจ เช่น เสมหะ การขูดรอยโรคที่ผิวหนัง การเจาะต่อมน้ำเหลืองหรือไขกระดูก หรือชิ้นเนื้อมาตรวจด้วยวิธี india ink หรือย้อมพิเศษ เช่น gram stain, wright stain, modified AFB stain จะพบลักษณะยีสต์เซลล์รูปร่างกลมขนาดต่างๆ กัน ที่มีแคปซูลล้อมรอบ (round, varying in size, encapsulated yeast cells) ร่วมกับอาจเห็นการแตกหน่อ (budding) ร่วมด้วย ซึ่งการตรวจวิธีนี้ทำให้ได้การวินิจฉัยที่รวดเร็ว และแม่นยำ

การรักษา

การรักษาการติดเชื้อคริปโตคอคคัส แบ่งเป็น 3 ช่วง ได้แก่ induction, consolidation และ maintenance ในระยะ induction ในอดีตยา amphotericin B ถือเป็นยามาตรฐาน แต่เนื่องจากหลักฐานที่มากขึ้น คำแนะนำของต่างประเทศจึงแนะนำให้ใช้ liposomal amphotericin B เป็นยาแรก โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติหรือมีความเสี่ยงที่จะเกิดปัญหา[4] อย่างไรก็ตามในประเทศไทยที่มีทรัพยากรจำกัด อาจเริ่มให้การรักษาด้วย amphotericin B ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติหรือไม่สามารถทนยาได้ นอกจากนั้นหากเป็นไปได้ควรให้ flucytosine ร่วมกับ amphotericin B ในช่วงแรกเนื่องจากมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ flucytosine ร่วมด้วยสามารถกำจัดเชื้อจากน้ำไขสันหลังได้เร็วกว่าและมีอัตรการรอดชีวิตดีกว่า[8] ส่วนการให้ amphotericin B ร่วมกับ fluconazole นั้น มีความสามารถในการกำจัดเชื้อด้อยกว่า amphotericin ร่วมกับ flucytosine แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่า amphotericin B + fluconazole ยังมีประสิทธิภาพดีกว่า amphotericin B เพียงอย่างเดียว[9]

หลังจากให้การรักษาแบบ induction ครบ 2 สัปดาห์ และผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น รวมทั้งผลเพาะเชื้อจากน้ำไขสันหลังเป็นลบ สามารถหยุดการรักษาด้วย amphotericin B และ flucytosine และเริ่มการรักษา consolidation ด้วย fluconazole สูตรรักษาและระยะเวลาแสดงใน **ตารางที่ 81.3** และ **81.4**

ภาวะแทรกซ้อน

ภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้น (increased intracranial pressure) ถ้าความดันสูงมากกว่า 25 ซม. น้ำ ในช่วง induction phase ผู้ป่วยควรได้รับการเจาะระบายน้ำไขสันหลัง แนะนำให้ลดความดันลงจากค่าเดิมประมาณ 1 ใน 3 ถ้าความดันไม่สูงมากให้ลดความดันลงจนต่ำกว่า 20 ซม. น้ำ ผู้ป่วยที่ความดันในกะโหลกศีรษะสูงตลอด แนะนำให้เจาะระบายน้ำไขสันหลังทุกวันจนอาการและความดันลดลงและคงที่ติดต่อกันอย่างน้อย 2 วันและอาจพิจารณาใส่สายระบายผ่านทางผิวหนัง (percutaneous lumbar drainage) หรือ ventriculostomy ชั่วคราวร่วมด้วย ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราที่เหมาะสมร่วมกับได้รับการรักษาเพื่อลด ความดันในกระโหลกศีรษะดังกล่าวข้างต้นแล้วความดันยังคงสูง ถือว่าการรักษาล้มเหลวแนะนำให้ใส่สายระบาย ventriculoperitoneal shunt

ตารางที่ 81.3 สูตรการรักษาและระยะเวลาของการรักษา Cyptococcosis ที่รุนแรง

ตำแหน่งของการติดเชื้อ	Induction phase	Consolidation phase	Maintenance phase (2^{o} prophylaxis)
Meningitis Meningoencephalitis Severe pulmonary Dissemination Cryptococcemia Cryptococcal Ag ≥ 1: 512	**สูตรแนะนำ** • ABD 0.7-1 มก./กก./วัน + 5-FC 100 มก./กก./วัน นาน 2 สัปดาห์* หรือ • LAFB 3-4 มก./กก./วัน + 5-FC นาน 2 สัปดาห์* หรือ • ABD 0.7-1 มก./กก./วัน หรือ LAFB 3-4 มก./กก./วันนาน 4-6 สัปดาห์ หรือ • ABD 0.7-1 มก./กก./วัน + fluconazole 800 มก./วันนาน 2 สัปดาห์* **สูตรทางเลือก** • Fluconazole 800-1,200 มก./วัน นาน 10-12 สัปดาห์	**สูตรแนะนำ** • Fluconazole 400-800 มก./วันนาน 8-10 สัปดาห์ หรือจนกว่าผลเพาะเชื้อในน้ำไขสันหลังเป็นลบ **สูตรทางเลือก** • Itraconazole 400 มก./วัน	**สูตรแนะนำ** • Fluconazole 200-400 มก./วัน นานอย่างน้อย 1 ปีโดยพิจารณาหยุดได้เมื่อได้รับยาต้านไวรัสจน CD4 ≥ 100 และปริมาณไวรัสในเลือดต่ำมากหรือตรวจไม่พบติดต่อกันนานเกิน 3 เดือน **สูตรทางเลือก** • Itraconazole 200-400 มก./วัน หรือ • ABD 1 มก./กก./สัปดาห์

*ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้ยานานมากกว่า 2 สัปดาห์ ได้แก่ ยังอยู่ในระยะโคม่า อาการทางคลินิกแย่ลง ความดันในสมองยังสูง หรือ ผลเพาะเชื้อจากน้ำไขสันหลังยังเป็นบวก

ABD, amphotericin B deoxycholate; LAFB, liposomal amphotericin B; 5-FC, 5-flucytosine

ตารางที่ 81.4 สูตรการรักษาและระยะเวลาของการรักษาการติดเชื้อที่ไม่รุนแรงหรือเฉพาะที่

ตำแหน่งของการติดเชื้อ	สูตรการรักษา	ระยะเวลา
Mild to moderate pulmonary disease or localized disease*	Fluconazole 400 มก./วัน หรือ 6 มก./กก./วัน	6-12 เดือน ร่วมกับมีการตอบสนองต่อยาต้านไวรัสดังกล่าวข้างต้น
Asymptomatic antigenemia**	Fluconazole 400 มก./วัน	6-12 เดือน ร่วมกับมีการตอบสนองต่อยาต้านไวรัสดังกล่าวข้างต้น

* ผู้ป่วยต้องควรได้รับการตรวจน้ำไขสันหลังและไม่พบการติดเชื้อที่เยื่อหุ้มสมอง ไม่มีการติดเชื้อใน กระแสเลือดและ ระดับ CRAG ไตเตอร์ในเลือดต่ำกว่า 1:512

** ในที่ที่มีความชุกของโรคสูงแนะนำให้มีการตรวจและให้การรักษาเบื้องต้น (preemptive therapy)

(VP shunt)

Cerebal cryptococcoma ให้การรักษาด้วยยาต้านเชื้อราดัง **ตารางที่ 81.3** แต่ระยะเวลาการรักษาจะนานกว่า

การป้องกันและควบคุมโรค

แนะนำให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีระดับ CD4 < 100 เซลล์/ลบ.มม. และผลตรวจ cryptococcal antigen ให้ผลลบ สูตรยาที่แนะนำคือ fluconazole 400 มก. ทานสัปดาห์ละครั้ง สามารถหยุดได้เมื่อผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสจนระดับ CD4 > 100 เซลล์/ลบ.มม. ติดต่อกันนานเกิน 3 เดือน

การติดเชื้อ *Histoplasma capsulatum*[1,3]

ในผู้ป่วยเอชไอวีจะเกิดการติดเชื้อแบบแพร่กระจายโดยเฉพาะในผู้ที่มี CD4 < 150 เซลล์/ลบ.มม. อาการของผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ ไข้เรื้อรัง อ่อนเพลีย น้ำหนักลด ตับม้ามและต่อมน้ำเหลืองโต ประมาณร้อยละ 50 จะมีอาการทางปอดร่วมด้วย อาการและอาการแสดงของระบบต่างๆ ที่พบร่วมด้วยได้แก่ แผลที่เยื่อบุช่องปากหรือในทางเดินอาหาร ตุ่มนูน หรือลักษณะคล้ายหูดข้าวสุก (molluscum-like) ที่ผิวหนัง ท้องเสียเรื้อรัง โลหิตจาง

ร่วมกับเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำจากการติดเชื้อที่ไขกระดูก

การวินิจฉัย

1. การนำสิ่งส่งตรวจ เช่น เสมหะ การขูดรอยโรคที่ผิวหนังหรือเยื่อบุ การเจาะต่อมน้ำเหลือง หรือไขกระดูก buffy coat หรือชิ้นเนื้อมาตรวจด้วยการย้อมสีทั่วไป เช่น wright stain หรือสีพิเศษเช่น methenamine silver, PAS จะพบลักษณะยีสต์เซลล์ รูปร่างกลมหรือรีขนาดเล็กประมาณ 2-4 ไมครอน อยู่ในและหรือนอกเซลล์เม็ดเลือดขาว (round or oval, small sized, intra- and/or extracellular yeast cells) ร่วมกับอาจเห็นการแตกหน่อ (budding) ร่วมด้วย

2. การเพาะเชื้อจากเลือดและสิ่งส่งตรวจ มากกว่าร้อยละ 85 ของผู้ป่วยจะให้ผลบวกจากการเพาะเชื้อสิ่งส่งตรวจ แต่อาจใช้ระยะเวลานานหลายสัปดาห์ ดังนั้นในรายที่สงสัยแนะนำให้ห้องปฏิบัติการเก็บสิ่งส่งตรวจที่เพาะเชื้อราไว้นานประมาณ 6 สัปดาห์

การรักษา

การรักษาจำเพาะคือการให้ยาต้านเชื้อรา สูตรและระยะเวลาของการรักษาแสดงใน **ตารางที่ 81.5**

การป้องกันและควบคุมโรค

ยังไม่มีคำแนะนำของการให้การป้องกันแบบปฐมภูมิ

การติดเชื้อ *Penicillium marneffei*[1,4]

ในผู้ป่วยเอชไอวีจะเกิดการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย ผู้ป่วยจะมีอาการ ไข้ อ่อนเพลีย น้ำหนักลด อาการของทางเดินหายใจและทางเดินอาหารพบร้อยละ 30-50 การตรวจร่างกายจะพบ ซีด ต่อมน้ำเหลืองและตับม้ามโต รอยโรคที่ผิวหนังมักเป็นตุ่มนูนที่มีรอยบุ๋มตรงกลางและกระจายอยู่ทั่วไป (generalized central umbilicated papules) คล้ายคลึงกับหูดข้าวสุก บริเวณที่พบบ่อยคือ ใบหน้า คอ หู และแขนขา การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบว่ามีโลหิตจางร่วมกับเม็ดเลือดขาวหรือเกล็ดเลือดต่ำ ระดับของ alkaline phosphatase เพิ่มสูงขึ้นร่วมกับอาจมี AST และหรือ ALT เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อนี้ส่วนใหญ่จะมีระดับ CD4 < 100 เซลล์/ลบ.มม.

การวินิจฉัย

1. การนำสิ่งส่งตรวจ เช่น การขูดรอยโรคที่ผิวหนังและเยื่อบุ การเจาะต่อมน้ำเหลือง ไขกระดูก buffy coat เสมหะหรือชิ้นเนื้อมาตรวจด้วยการย้อมสี Wright stain จะพบลักษณะยีสต์เซลล์รูปร่างหลากหลายตั้งแต่กลม รีหรือเรียวยาวขนาดประมาณ 3-8 ไมครอนอยู่ในและหรือนอกเม็ดเลือดขาว (pleomorphic round, oval or elliptical, small sized, intra- and/or extracellular yeast cells) ร่วมกับเห็น clear central septation ภายในยีสต์เซลล์ซึ่งเกิดจากการแบ่งตัวแบบ binary fission นอกจากนี้เชื้อที่อยู่นอกเม็ดเลือดขาวอาจมีรูปร่างยาวคล้ายไส้กรอก

ลักษณะสำคัญที่ใช้แยกจาก *H. capsulatum* คือ เป็นยีสต์เซลล์รูปร่างที่หลากหลาย และมีการแบ่งตัวแบบ binary fission ทำให้เห็น septum ภายในเซลล์ ตรงข้ามกับการ budding ของ *histoplasma*

2. การเพาะเชื้อจากเลือดและสิ่งส่งตรวจ ความไวใน

ตารางที่ 81.5 สูตรและระยะเวลาของการรักษา disseminated histoplasmosis

ลักษณะทางคลินิก	Induction phase	Maintenance phase	Chronic suppressive therapy*
Moderately or severely disseminated disease	**สูตรแนะนำ** • LAFB 3 มก./กก./วัน **สูตรทางเลือก** • ABD 0.7 มก./กก./วัน นาน 2 สัปดาห์หรือจนกระทั่งอาการดีขึ้น	**สูตรแนะนำ** • Itraconazole 200 มก. วันละ 3 ครั้ง x 3 วัน ต่อด้วย 200 มก. วันละ 2 ครั้งนานอย่างน้อย 12 เดือน	**สูตรแนะนำ** • Itraconazole 200 มก. วันละครั้ง
Less severely disseminated disease	**สูตรแนะนำทั้ง induction และ maintenance phase** • Itraconazole 200 มก. วันละ 3 ครั้ง x 3 วัน ต่อด้วย 200 มก. วันละ 2 ครั้งนานอย่างน้อย 12 เดือน วันละครั้ง		**สูตรแนะนำ** Itraconazole 200 มก.

* แนะนำให้ในรายที่ยังไม่ได้เริ่มยาต้านไวรัส, CD4 ≤ 150 เซลล์/ลบ.มม., หรือกลับเป็นซ้ำ และสามารถหยุดยาได้เมื่อ ทานยาต้านไวรัสจนกระทั่ง CD4 ≥ 100-150 เซลล์/ลบ.มม. ติดต่อกันนานอย่างน้อย 6 เดือน

การวินิจฉัยจากการเพาะเชื้อจากไขกระดูก การตัดชิ้นเนื้อจากผิวหนัง และจากเลือด คือ ร้อยละ 100, 90, และ 76 ตามลำดับ

การรักษา

P. marneffei เป็นเชื้อที่ไวต่อต้านเชื้อรากลุ่ม azole สูตรและระยะเวลาของการรักษา แบ่งตามความรุนแรงของการติดเชื้อดังต่อไปนี้

อาการรุนแรง

Amphotericin B 0.6 มก./กก.วัน นานอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ต่อด้วย itraconazole 400 มก./วันรับประทานนาน 10 สัปดาห์

อาการไม่รุนแรง

Itraconazole 400 มก./วัน รับประทานนาน 8 สัปดาห์

การป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (Secondary Prophylaxis)

ผู้ป่วยเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านเชื้อราครบแล้วแต่มีระดับ CD4 < 100 เซลล์/ลบ.มม. แนะนำให้การป้องกันแบบทุติยภูมิ ด้วย itraconazole 200 มก. รับประทานวันละครั้ง จนผู้ป่วยทานยาต้านไวรัสและมีระดับ CD4 ≥100 เซลล์/ลบ.มม.นานติดต่อกันอย่างน้อย 6 เดือน

การป้องกันและควบคุมโรค

ยังไม่มีคำแนะนำของการให้การป้องกันแบบปฐมภูมิ

การติดเชื้อ *Pneumocyctis jirovecii*[1,3,4]

ปัจจัยเสี่ยงคือ CD4 < 200 เซลล์/ลบ.มม. ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญคือ ปอดอักเสบแบบกึ่งเฉียบพลัน (subacute onset) คือ ไข้ ไอ (ส่วนใหญ่ไอไม่มีเสมหะ) ถ้าผู้ป่วยมีอาการเฉียบพลันหรือทรุดลงอย่างรวดเร็วให้นึกถึงว่าอาจเกิดภาวะลมรั่วในปอด (pneumothorax) ร่วมด้วยซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ ผู้ป่วยบางรายอาจมี oxygen desaturation

การวินิจฉัย

1. ภาพรังสีทรวงอก อาจให้ผลปกติในระยะแรก จนถึงลักษณะที่สำคัญคือ bilateral diffuse interstitial infiltration หรือ ground glass opacity โดยความผิดปกติส่วนใหญ่เริ่มที่บริเวณรอบๆ ขั้วปอด (perihilar region) ก่อนแล้วกระกระจายไปที่เนื้อปอดทั้งสองข้าง

2. การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ลักษณะที่สำคัญคือ ground glass attenuation เป็นหย่อมๆ ร่วมกับ interstitial infiltration และอาจพบ airspace consolidation ร่วมด้วย

3. การตรวจทางจุลชีววิทยา เนื่องจากเชื้อนี้ไม่สามารถเพาะเชื้อได้ วิธีการวินิจฉัยอาศัย การเก็บสิ่งส่งตรวจที่ได้จากทางเดินหายใจมาตรวจพิเศษได้แก่

- การย้อมด้วย Giemsa หรือ wright stain ซึ่งสามารถพบทั้ง trophozoite และ cyst form ของเชื้อแต่ไม่สามารถเห็น cyst wall
- การย้อมด้วย methenamine silver หรือ toluidine blue จะย้อมติด cyst wall
- การตรวจด้วยวิธีการทาง immunofluorescent assay (IFA) ข้อดีคือวิธีนี้ สามารถดูได้ทั้ง trophozoite และ cyst
- การตรวจทางพยาธิวิทยา ชิ้นเนื้อที่นำมาย้อม H & E จะพบลักษณะจำเพาะคือ foamy-appearing eosinophilic material ที่ล้อมรอบเชื้อนี้

การรักษา

สูตรการรักษาขึ้นกับความรุนแรงของอาการ (**ตารางที่ 81.6**)

การป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (Secondary Prophylaxis)

ผู้ป่วยเอชไอวีที่มีประวัติเคยติดเชื้อนี้มาก่อนควรได้รับการป้องกันแบบทุติยภูมิ จนกระทั่งระดับ CD4 > 200 เซลล์/ลบ.มม. นานติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือนขึ้นไป สูตรที่แนะนำในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำคือ TMP/SMX (80/400) 1 เม็ดวันละครั้ง หรือ TMP/SMX (160/800) 1 เม็ดวันละครั้ง (ในกรณีที่ CD4 ≤ 100 เซลล์/ลบ.มม. ให้เพิ่ม TMP-SMX (80/400) วันละ 2 เม็ด เพื่อป้องกัน toxoplasmosis) สูตรทางเลือกได้แก่ dapsone 50 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือ 100 มก. วันละครั้ง กรณีที่ต้องการป้องกัน toxoplasmosis ร่วมด้วย แนะนำให้ให้ dapsone 50 มก. วันละครั้ง ร่วมกับ pyrimethamine 50-75 มก. + leucovorin 25 มก. สัปดาห์ละครั้ง

การป้องกันและควบคุมโรค

แนะนำให้การป้องกันแบบปฐมภูมิในผู้ป่วยที่ CD4

ตารางที่ 81.6 สูตรการรักษาและระยะเวลาของการรักษา *Pneumocytis jirovecii* pneumonia

ความรุนแรง	สูตรแนะนำ	สูตรทางเลือก	คำแนะนำ
ปานกลางถึงมาก (moderate to severe)	• TMP/SMX 15-20 มก./กก./วันของ TMP ทางหลอดเลือดดำ ทุก 6-8 ชม. เปลี่ยนเป็นชนิดรับประทานถ้าอาการดีขึ้น • ระยะเวลา 21 วัน	• Primaquine* 15-30 มก.รับประทาน ร่วมกับ clindamycin 600-900 มก. ฉีดทุก 6-8 ชม. หรือ clindamycin 300-450 มก. รับประทานทุก 6-8 ชม. • Pentamidine 3-4 มก./กก. หยดช้าๆ วันละครั้ง • ระยะเวลา 21 วัน	กรณี PaO_2 <70 มม.ปรอท และ/หรือ A-a gradient >35 มม.ปรอท ควรพิจารณาให้ prednisolone ภายใน 72 ชม.หลังเริ่มรักษาดังนี้** 40 มก. วันละ 2 ครั้ง × 5 วัน 40 มก. วันละครั้ง × 5 วัน 20 มก. วันละครั้ง × 11 วัน หรือ methylprednisolone ฉีดขนาดร้อยละ 75 ของ prednisolone
ปานกลางถึงน้อย (mild to moderate)	• TMP/SMX ขนาดดังกล่าวข้างต้นแต่ให้รับประทานแบ่งให้วันละ 3 ครั้ง หรือ • TMP/SMX (160/800) 2 เม็ดวันละ 3 ครั้ง • ระยะเวลา 21 วัน	• Primaquine* ร่วมกับ clindamycin ชนิดรับประทานดังกล่าว หรือ • Dapsone 100 มก. วันละครั้งร่วมกับ TMP 15 มก./กก.วันแบ่งรับประทานวันละ 3 ครั้ง • ระยะเวลา 21 วัน	

* ถ้าเป็นไปได้ควรพิจารณาตรวจคัดกรอง G-6-PD deficiency ร่วมด้วย
** ประโยชน์ของการให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ภายหลัง 72 ชม. ยังไม่ชัดเจนแต่ผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำให้ในรายที่อาการรุนแรง

< 200 เซลล์/ลบ.มม. หรือน้อยกว่าร้อยละ 14 มีหรือประวัติเคยมีการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก มีหรือประวัติเข้าได้กับ AIDS-defining illness โดยสูตรยาที่แนะนำเช่นเดียวกับการป้องกันแบบทุติยภูมิ ผู้ป่วยสามารถหยุดการทานยาป้องกันได้เมื่อได้รับยาต้านไวรัสจนระดับ CD4 > 200 เซลล์/ลบ.มม. นานติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือนขึ้นไป

การติดเชื้อ *Toxoplasma gondii*[1,3,4]

พบในผู้ป่วยเอชไอวีที่มี CD4 < 100 เซลล์/ลบ.มม. โดยเป็นการกระตุ้นการติดเชื้อในระยะแฝง (latent) ที่มีอยู่เดิมทำให้ tissue cyst แตกออก การติดเชื้อที่พบบ่อยที่สุดคือ การติดเชื้อที่สมอง (toxoplasmic encephalitis) ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการ ปวดศีรษะ อัมพาตครึ่งซีก สับสน เดินเซ ความจำผิดปกติและมักจะไข้ร่วมด้วย ถ้าไม่ได้รับการรักษาอาจทำให้เกิดอาการชัก ซึม และโคม่าได้

การวินิจฉัย

1. การตรวจทางภูมิคุ้มกัน ด้วยวิธีการตรวจหา IgG ต่อเชื้อนี้ (anti-toxoplasma IgG antibody) ด้วยวิธี ELISA ไม่แนะนำให้ตรวจหา IgM เนื่องจากส่วนใหญ่ให้ผลลบเพราะเกิดจาก reactivation มากกว่าการติดเชื้อเฉียบพลัน

2. การตรวจเอกซ์เรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT) หรือคลื่นแม่เหล็ก (MRI) ลักษณะที่พบจาก CT with contrast คือ multiple ring enhancing lesions ที่บริเวณรอยต่อของ grey-white matter และบริเวณ deep grey matter เช่น basal ganglia, thalamus, corticomedullary junction, cerebellum และอาจพบ eccentric nodular enhancement ร่วมกับจะพบเนื้อสมองรอบๆ บวมและอาจมีการกดเบียดเนื้อเยื่อข้างเคียงร่วมด้วย ลักษณะที่พบจาก MRI คือ hypointense with peripheral hyperintensity on T1W และ hyper- or mixed intensity on T2W ร่วมกับ surrounding edema ในผู้ป่วยที่มีระดับ CD4 ต่ำมากๆ อาจไม่พบลักษณะของ ring enhancement

3. การส่งตรวจชิ้นทางพยาธิวิทยา ในกรณีที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยแยกจากสาเหตุอื่นๆได้

4. การหาเชื้อด้วยวิธีทางโมเลกุล เช่น polymerase chain reaction (PCR) จากน้ำไขสันหลัง

การรักษา

สูตรและระยะเวลาของการรักษา แสดงใน **ตารางที่ 81.7**

ตารางที่ 81.7 สูตรและระยะเวลาของการรักษา Toxoplasma encephalitis

ระยะเวลา	สูตรแนะนำ	สูตรทางเลือก
ระยะเฉียบพลัน (acute therapy)	• Pyrimethamine 200 มก. รับประทานครั้งเดียว ต่อด้วย 50 มก./วัน (นน. < 60 กก.) หรือ 75 มก./วัน (นน. ≥ 60 กก.) ร่วมกับ sulfadiazine 1,000 มก. (นน. < 60 กก.) หรือ 1,500 มก. (นน. ≥ 60 กก.) รับประทานวันละ 4 ครั้ง ร่วมกับ leucovorin 10-25 มก./วัน • ระยะเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ร่วมกับมีการตอบสนองทางคลินิกและรังสีวิทยา	• TMP/SMX, TMP 10 มก./กก./วัน ฉีดหรือรับประทาน • Pyrimethamine ดังกล่าวร่วมกับ clindamycin 600 มก. ฉีดหรือรับประทานทุก 6 ชม. ร่วมกับ leucovorin • Pyrimethamine ดังกล่าวร่วมกับ azithromycin 1,000-1,250 มก./วัน ร่วมกับ leucovorin • สูตรยาอื่นๆ เช่น atovaquone + pyrimethamine + leucovorin, clarithromycin + pyrimethamine + leucovorin, doxycycline หรือ minocycline + pyrimethamine (+ leucovorin) หรือ sulfadiazine หรือ clarithromycin • ระยะเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์
ระยะป้องกัน (chronic suppressive therapy)	• Pyrimethamine 25-50 มก./วันร่วมกับ sulfadiazine 500-1,000 มก. วันละ 4 ครั้งร่วมกับ leucovorin 10-25 มก./วัน	• Pyrimethamine ดังกล่าวร่วมกับ clindamycin 600 มก. ทุก 8 ชม. ร่วมกับ leucovorin ดังกล่าว (สูตรนี้ไม่สามารถป้องกัน PCP ได้) • TMP/SMX ยังไม่มีข้อมูล แนะนำให้ลดลงเหลือ 2-4 เม็ดต่อวัน[8]

คอร์ติโคสเตียรอยด์ แนะนำให้ในรายที่มีภาวะสมองบวมและมีการกดเบียดเนื้อเยื่อข้างเคียง แต่ยังไม่ทราบขนาดและระยะเวลาที่เหมาะสม

ยากันชัก แนะนำให้เฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติชักหรือมีอาการชักเท่านั้น

การให้ยาเพื่อป้องกันแบบทุติยภูมิ

ควรให้จนกระทั่งผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสจน CD4 > 200 เซลล์/ลบ.มม. นานติดต่อกันอย่างน้อย 6 เดือนขึ้นไป

การป้องกันและควบคุมโรค

แนะนำให้ให้ยาป้องกันแบบปฐมภูมิในผู้ป่วยที่มี CD4 < 100 เซลล์/ลบ.มม. หรือมีผล anti-toxoplasma IgG antibody เป็นบวกโดยที่ไม่มีอาการ

สูตรแนะนำ

ได้แก่ TMP/SMX (160/800) 1 เม็ดวันละครั้ง

สูตรทางเลือก

- TMP/SMX (160/800) 1 เม็ด 3 ครั้งต่อสัปดาห์
- Dapsone 50 มก./วัน ร่วมกับ pyrimethamine 50 มก./สัปดาห์ ร่วมกับ leucovorin 25 มก./สัปดาห์
- Dapsone 200 มก./สัปดาห์ ร่วมกับ pyrimethamine 75 มก./สัปดาห์ ร่วมกับ leucovorin 25 มก./สัปดาห์

ผู้ป่วยสามารถหยุดการทานยาป้องกันได้เมื่อได้รับการรักษาด้วยการรับประทานยาต้านไวรัสจนระดับ CD4 > 200 เซลล์/ลบ.มม. นานติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือนขึ้นไป

เอกสารอ้างอิง

1. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control 2009;58:1-207
2. Bartlett JG, Gallant JE, Pham PA. Medical management of HIV infection 2009-2010. In: Durham, editor. Knowledge Source Solutions. 15th ed, 2009.
3. National Guidelines on HIV/AIDS Diagnosis and Treatment: Thailand 2010. 2010.

4. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. [database on the Internet] [cited 26/2/2014]. Available from: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf
5. Organization WH. Treatment of Tuberculosis Guidelines, 4th edition Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf?ua=1.
6. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Narendran G. HIV-associated tuberculosis: clinical update. Clin Infect Dis 2010; 50:1377-86.
7. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis 2010;50:291-322.
8. Aberg JA, Kaplan JE, Libman H, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;49:651-81.
9. Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 2009;48:1775-83.

82 Infection in Immunocompromised Host other than HIV

เมธี ชยะกุลคีรี

บทนำ

ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันผิดปกติ (immunocompromised host) หมายถึงผู้ที่มีความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ซึ่งอาจเป็น non-specific (innate) immune response หรือ specific (adaptive) immune response ระบบ non-specific immune response ประกอบด้วย protecting barrier ซึ่งได้แก่ผิวหนังและเยื่อบุ, phagocyte (ซึ่งได้แก่ นิวโตรฟิล, NK cell และ macrophage) และโปรตีน complement และแอนติบอดีบางชนิด สำหรับระบบ specific immune response นั้นประกอบด้วย cell-mediated immunity (CMI) ซึ่งมี T lymphocyte เป็นเซลล์หลัก และ humoral immunity (HI) ซึ่งได้แก่ แอนติบอดีซึ่งสร้างโดย B lymphocyte และ plasma cell ความผิดปกติอาจเกิดด้านปริมาณหรือคุณภาพหรือทั้งสองด้าน ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีโอกาสติดเชื้อง่ายกว่าคนปกติรวมถึงเชื้อฉวยโอกาส ซึ่งไม่ก่อโรคในคนปกติ ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันในแต่ละส่วน ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแตกต่างกัน (**ตารางที่ 82.1**) แต่โดยทั่วไปผู้ป่วยมักไม่ได้มีความผิดปกติเพียงระบบเดียว และความผิดปกติของระบบหนึ่งจะมีผลต่อการทำงานของระบบอื่นๆ เสมอ ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องติดเชื้อ จึงมักจะมีอาการและอาการแสดงที่ไม่จำเพาะ คาดเดาเชื้อก่อโรคได้ยาก ทำให้การดูแลรักษาซับซ้อนขึ้น

ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องที่เกิดขึ้นภายหลัง (acquired immunodeficiency) เกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น การได้รับยาเคมีบำบัด การฉายรังสี การได้รับยาสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกัน การเกิด graft-versus-host reaction ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก หรือการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี เป็นต้น แต่ละภาวะจะมีความเสี่ยงที่จะติดเชื้อแตกต่างกัน (**ตารางที่ 82.1**)

ความผิดปกติของ Physical Barrier

ได้แก่ ผิวหนัง เยื่อบุทางเดินหายใจ ทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ และระบบสืบพันธุ์ ผิวหนังและเยื่อบุเหล่านี้จะมีความชื้น ดุลกรดด่าง ระดับ IgA และ normal flora ที่เหมาะสมเป็นกลไกป้องกันเชื้อโรค หากมีความผิดปกติก็จะเสี่ยงต่อการติดเชื้อ โดยทั่วไปผิวหนังจะแห้งและเป็นกรดซึ่งไม่เหมาะต่อการเจริญเติบโตของเชื้อแกรมลบ แต่เชื้อกลุ่ม coagulase-negative staphylococci, corynebacteria และ *Malassezia furfur* จะอยู่เป็นเชื้อประจำถิ่นได้ ถ้ามีรอยฉีกขาด รอยถลอก หรือการใส่สายสวนหลอดเลือด อาจมีการเปลี่ยนแปลงของ normal flora ไปเป็นเชื้อ *Staphylococcus aureus* หรือเชื้อแกรมลบโดยเฉพาะ *Acinetobacter baumannii* ได้

ส่วนเยื่อบุอวัยวะภายในนั้นมี normal flora จำนวนมาก หากมีพยาธิสภาพของเยื่อบุ เช่น ภาวะ mucositis จากยาเคมีบำบัด อาจทำให้มีการลุกลามของเชื้อเข้าสู่กระแสเลือดได้ นอกจากนี้การใช้ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์กว้างเป็นเวลานานๆ ยังทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ normal flora ไปเป็นเชื้อที่ดื้อยามากขึ้น ผู้ป่วยจึงมีโอกาสติดเชื้อดื้อยาสูงขึ้น

ความผิดปกติของแกรนูโลซัยต์

Granulocyte โดยเฉพาะนิวโตรฟิลและ macrophage เป็นส่วนประกอบสำคัญของ innate immunity โดยเป็นด่านแรกๆ ในการต่อสู้กับเชื้อโรค ภาวะที่ทำให้เกิด granulocytopenia ได้แก่ การได้รับยาเคมีบำบัดและการฉายรังสีเพื่อรักษามะเร็ง ผู้ป่วยมะเร็งที่มีเม็ดเลือดขาวปกติจะมีไข้เพียงร้อยละ 20 ในขณะที่ถ้ามี neutropenia รุนแรง (ANC < 100 เซลล์/ลบ.มม.) นานกว่า 3 สัปดาห์มักจะมีไข้เสมอ และสาเหตุมักเกิดจากการติดเชื้อ อัตราตายจะแปรผันตามระยะเวลาที่มี neutropenia ผู้ป่วย neutropenia จะเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียที่ถูกกำจัดโดย phagocyte เป็นหลัก (**ตารางที่ 82.1**) และเชื้อราบางชนิดเช่น *Candida* spp., *Aspergillus* spp. เป็นต้น

ความบกพร่องของ CMI

เมื่อ phagocyte จับกินเชื้อโรคแล้ว เชื้อบางชนิดอาจจะยังมีชีวิตอยู่ภายในเซลล์โดยเฉพาะ intracellular organ-

ตารางที่ 82.1 ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันและเชื้อก่อโรคที่พบบ่อย (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

ความผิดปกติ	เชื้อก่อโรค
ผิวหนังและเยื่อบุ	
รอยโรคที่ผิวหนัง/สายสวนหลอดเลือด	Coagulase-negative staphylococci *Staphylococcus aureus* Nonfermentative gram-negative bacilli เช่น. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* Corynebacteria *Candida* spp.
รอยโรคที่เยื่อบุช่องปาก	Viridans streptococci Oral anaerobes เช่น *Fusobacterium* spp., *Abiotrophia* and *Granulicatella* spp. *Candida* spp.
รอยโรคที่เยื่อบุลำไส้	*E. coli* Enterococci *Pseudomonas aeruginosa* *Candida* spp. *Clostidium* spp.
ภาวะ neutropenia	Gram-positive cocci เช่น *S. aureus*, Coagulase-negative staphylococci, Viridans streptococci, enterococci Gram-negative bacteria เช่น *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, other Enterobacteriaceae เชื้อรา เช่น *Candida* spp., *Aspergillus* spp.
ความผิดปกติของ cellular immunity	Intracellular virus เช่น HSV, CMV, respiratory viruses Intracellular bacteria เช่น *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* spp. Mycobacteria เช่น *M. tuberculosis*, NTM เชื้อรา เช่น *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium marneffei* โปรโตซัว เช่น *Toxoplasma gondii*
ความผิดปกติของ humoral immunity	*S. pneumoniae*, *H. influenzae*
ผู้ที่ไม่มีม้าม	*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis*

ism หลังจากนั้นจะกระตุ้น adaptive immune response ผ่านทาง antigen presenting cell ซึ่งจะไปกระตุ้น T lymphocyte และ B lymphocyte เพื่อมากำจัดเชื้อภายในเซลล์ สาเหตุที่ทำให้เกิดความผิดปกติของ CMI ได้แก่

1. การได้รับยา cytotoxic
2. การฉายรังสีปริมาณมาก
3. การได้รับยากดภูมิคุ้มกันเช่นคอร์ติโคสเตียรอยด์, azathioprine, cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus
4. การได้รับ monoclonal antibody เช่น alemtuzumab และ rituximab
5. การได้รับยากลุ่ม purine analogue เช่น fludarabine และ cladribine
6. โรคบางอย่างเช่น malignant lymphoma โดยเฉพาะ Hodgkin's disease
7. ผู้ป่วย allogeneic stem cell transplantation โดยเฉพาะที่มี graft-versus-host disease
8. ผู้ป่วยโรคเอดส์

ผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของ CMI จะติดเชื้อกลุ่ม intracellular pathogen ง่ายขึ้นได้แก่ วัณโรคและมัย

โคแบคทีเรียอื่นๆ เชื้อราบางชนิด เชื้อไวรัสบางชนิด *Listeria monocytogenes* หรือ *Nocardia* spp. (**ตารางที่ 82.1**)

ความบกพร่องใน HI

HI ประกอบด้วยอิมมูโนโกลบูลิน ได้แก่ IgG, IgM, และ IgA เป็นต้น ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในการกำจัด extracellular bacteria ดังนั้นผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ HI จึงมีความเสี่ยงในการติดเชื้อ *S. pneumoniae, H. influenzae* ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ HI ได้แก่ ผู้ป่วย lympho-proliferative disorder เช่น chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma, ผู้ป่วยที่ได้ยาเคมีบำบัดและฉายรังสีนั้นนอกจากจะเกิด neutropenia แล้วยังมี hypogammaglo-bulinemia ซึ่งเป็นภาวะบกพร่องของ HI ร่วมด้วย ส่วนผู้ป่วย acute leukemia นั้นมักไม่ค่อยมีความผิดปกติของ HI

ผู้ป่วยที่ไม่มีม้าม

ม้ามมีหน้าที่สร้าง specific opsonizing antibody ซึ่งช่วยให้ phagocyte จับกินเชื้อแบคทีเรียชนิดมีแคปซูล ผู้ป่วยที่ถูกตัดม้ามหรือไม่มีม้ามโดยกำเนิดจะมีการลดลงของ complement, IgM และ opsonization ทำให้เสี่ยงต่อการติดเชื้อบางชนิด เช่น *S. pneumoniae, H. influenzae* และ *N. meningitidis* เป็นต้น

การติดเชื้อในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องที่สำคัญ

Febrile Neutropenia

ภาวะ febrile neutropenia คือ ภาวะที่วัดไข้ทางปากได้ ≥ 38.3°C ครั้งเดียวหรือ ≥ 38.0°C เป็นเวลาอย่างน้อย 1 ชม. และมี ANC < 500 เซลล์/ลบ.มม. หรือ < 1,000 เซลล์/ลบ.มม. และมีแนวโน้มที่จะลดลงจน < 500 เซลล์/ลบ.มม. ภาวะนี้มักเป็นผลของยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยร้อยละ 50 ที่มีไข้ร่วมกับ neutropenia มักมีการติดเชื้อและอาจมีอาการและอาการแสดงของแหล่งที่ติดเชื้อไม่ชัดเจน เนื่องจากผู้ที่มี neutropenia จะมีอาการอักเสบน้อยกว่าคนปกติ ทำให้วินิจฉัยยาก ประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่มี neutropenial < 100 เซลล์/ลบ.มม. จะมีการติดเชื้อในกระแสเลือด เชื้อก่อโรคในระยะแรกมักเป็นเชื้อ extracellular bacteria (**ตารางที่ 82.1**) พบเชื้อแกรมลบมากกว่าแกรมบวก เชื้อแกรมลบที่พบบ่อย ได้แก่ *P. aeruginosa, E. coli, K. pneumoniae* และ Enterobacteriaceae อื่นๆ ส่วนเชื้อแกรมบวก ได้แก่ *S. aureus* (MRSA) และ enterococci เป็นต้น ในต่างประเทศพบแบคทีเรียแกรมบวกเพิ่มมากขึ้นถึงร้อยละ 50-60 ส่วนหนึ่งเพราะมีการใส่สายสวนหลอดเลือดมากขึ้น ในประเทศไทยยังคงพบเชื้อแกรมลบมากกว่า จากการศึกษาใน ร.พ. ศิริราชพบว่า ผู้ป่วย febrile neutropenia มีภาวะ bacteremia ร้อยละ 23 และเป็นเชื้อแกรมลบร้อยละ 89

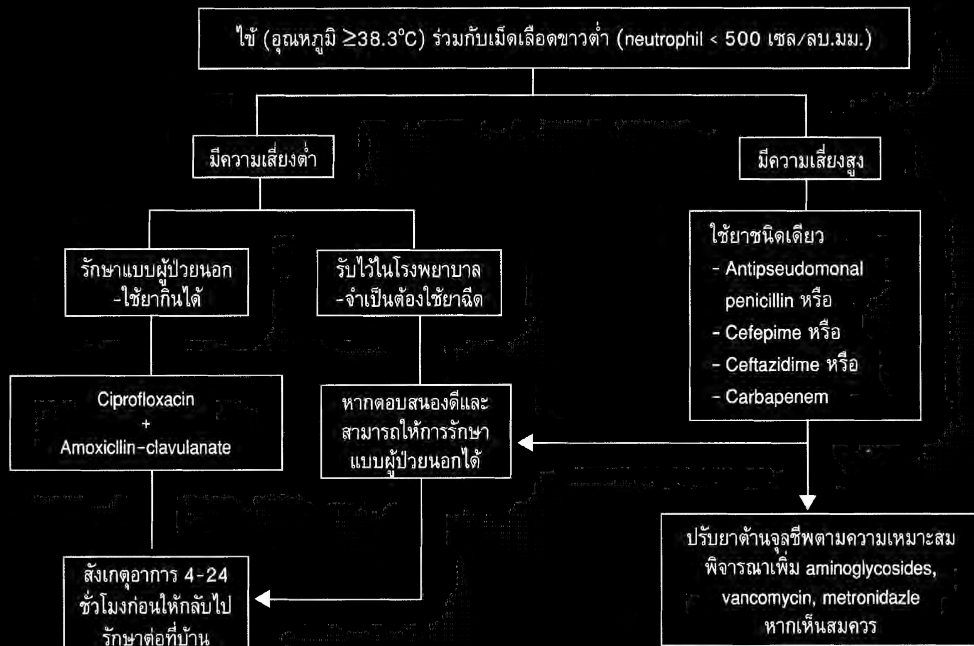
ผู้ป่วย febrile neutropenia ควรได้การรักษาแบบ empiric ด้วยยาต้านจุลชีพฤทธิ์กว้างที่ครอบคลุมเชื้อแกรมลบโดยเฉพาะ *P. aeruginosa* ในผู้ป่วยบางรายที่มีความเสี่ยงต่อ MRSA ควรได้รับ ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ต่อ MRSA เช่น vancomycin ด้วย แล้วค่อยพิจารณาหยุดยาหากไม่พบหลักฐานของการติดเชื้อใน 24-48 ชม. ภาวะเสี่ยงต่อการติดเชื้อ MRSA ได้แก่

1. ลักษณะทางคลินิกสงสัยมีการติดเชื้อที่สายสวนหลอดเลือด หรือมีการติดเชื้อที่ผิวหนัง
2. เคยตรวจพบว่ามี colonization ของเชื้อ MRSA
3. เพาะเชื้อจากเลือดขึ้นเชื้อแกรมบวก ชนิด cocci และอยู่ระหว่างรอผลความไวต่อยาต้านจุลชีพ
4. มีภาวะความดันโลหิตต่ำหรือโรคหัวใจ

แนวทางการรักษาผู้ป่วย febrile neutropenia โดย Infectious Diseases Society of America (IDSA) ค.ศ. 2010 แสดงดัง **ภาพที่ 82.1** ซึ่งอาจต้องปรับเปลี่ยนตามระบาดวิทยาของแต่ละโรงพยาบาล ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการติดเชื้อรุนแรง (low risk, **ตารางที่ 82.2**) อาจให้ยาต้านจุลชีพชนิดรับประทานได้นอกจากนี้หากผู้ป่วยมี prolonged neutropenia จะต้องระวังการติดเชื้อราโดยเฉพาะ invasive candidiasis และ aspergillosis ด้วย ซึ่งอาจต้องให้ยาต้านเชื้อราร่วมด้วย

ผู้ที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

ถึงแม้ว่าผู้ที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์จะมีปริมาณเม็ดเลือดขาวโดยเฉพาะ phagocyte เพิ่มขึ้น แต่ความสามารถในการจับกินเชื้อโรคกลับลดลง ลดภาวะ chemotaxis ลดความสามารถในการกำจัดเชื้อภายในเซลล์ และลดการทำงานของ T lymphocyte ดังนั้นยาคอร์ติโคสเตียรอยด์จึงมีผลยับยั้งทั้ง innate immunity และ CMI แต่มีผลน้อยต่อ HI ผู้ที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์จะติด



ภาพที่ 82.1 แผนภูมิการรักษาเบื้องต้นในผู้ป่วย febrile neutropenia โดย IDSA guideline ค.ศ. 2010 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 2)

ตารางที่ 82.2 ปัจจัยที่แสดงถึงภาวะความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อรุนแรง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 2)

นิวโตรฟิล ≤ 100 เซลล์/ลบ.มม.
ระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่า 7 วัน
มีปอดอักเสบ
ความดันโลหิตต่ำ
มีอาการปวดท้องที่เกิดขึ้นใหม่
มีความผิดปกติทางระบบประสาท
MASCC score < 21 *(ดูตารางที่ 82.3)*

เชื้อเพิ่มขึ้น 1.6-2.6 เท่าของคนปกติ เชื้อก่อโรคที่พบบ่อยได้แก่

1. การติดเชื้อ extracellular bacteria เช่น *S. aureus*, *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae

2. การติดเชื้อ intracellular bacteria เช่น *L. monocytogenes*, *Salmonella* spp., *Mycobacterium* spp., *Nocardia* spp.

3. การเกิด reactivation ของ latent infection เช่น วัณโรค

4. การติดเชื้อราชนิดลุกลาม ได้แก่ *Candida* spp., *Aspergillus* spp., Zygomycetes, *Cryptococcus* spp., *P. jerovecii*, *H. capsulatum* และนอกจากนี้คอร์ติโคสเตียรอยด์ยังทำให้เกิด mucocutaneous candidiasis บ่อยขึ้น

5. การติดเชื้อไวรัส ที่สำคัญคือ Herpes zoster ชนิดแพร่กระจาย (disseminated Herpes zoster infection) และการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี

6. การติดเชื้อปรสิต ได้แก่ disseminated strogyloidiasis, toxoplasmosis และ fulminant amoebic colitis เป็นต้น

ผู้ป่วยเบาหวาน

ผู้ป่วยเบาหวานจะมีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันหลายอย่าง โดยเฉพาะการยับยั้งการทำงานของนิวโตรฟิล การยังยั้งการเคลื่อนที่ของนิวโตรฟิลไปยังตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ กล่าวคือมีความผิดปกติใน endothelium adherence, chemotaxis และ phagocytosis ของนิวโตรฟิล นอกจากนี้ยังมีการกดการทำงานของ CMI ด้วย

ผู้ป่วยเบาหวานจะพบการติดเชื้อเพิ่มขึ้น เกิดภาวะแทรกซ้อนเพิ่มขึ้น และอาการแสดงของโรคติดเชื้อจะรุนแรงกว่าผู้ที่ไม่ได้เป็นเบาหวานทำให้มีอัตราตายสูงกว่า โรคติดเชื้อที่พบบ่อย ได้แก่ ปอดอักเสบ, กรวยไตอักเสบ, วัณโรค, การติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อ รวมถึง diabetic foot, necrotizing fasciitis และ mucocutaneous candi-

ตารางที่ 82.3 The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk-Index (MASCC) Score (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 2)

Characteristic	Weight
Burden of febrile neutropenia with no or mild symptoms	5
No hypotension (systolic blood pressure > 90 mmHg)	5
No chronic obstructive pulmonary disease	4
Solid tumor or hematologic malignancy with no previous fungal infection	4
No dehydration requiring parenteral fluids	3
Burden of febrile neutropenia with moderate symptoms	3
Outpatient status	3
Age < 60 years	2

diasis

มีโรคติดเชื้อบางอย่างที่จะพบในผู้ป่วยเบาหวานอย่างเด่นชัดกว่าโรคอื่น หากผู้ป่วยมีการติดเชื้อเหล่านี้จะต้องตรวจดูว่าเป็นเบาหวานหรือไม่เสมอ ได้แก่ malignant otitis externa, rhinocerebral mucormycosis, melioidosis, emphysematous cholecystitis และ emphysematous pyelonephritis

ผู้ป่วยพิษสุราเรื้อรัง

ผู้ป่วยพิษสุราเรื้อรังจะมีความผิดปกติของ defense mechanism เช่น การปิดเปิดของ glottis และ cilia เสียไป มีความผิดปกติของ HI ได้แก่ opsonin และ complement และมีความผิดปกติของ phagocyte ทั้งปริมาณและการทำงาน ผู้ที่ดื่มสุราเป็นประจำจะมีเม็ดเลือดขาวต่ำและหน้าที่ของโมโนนิวเคลียร์เซลล์เสียไปรวมทั้ง alveolar macrophage หากเกิดตับแข็งก็จะเสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มขึ้นอีกโดยเฉพาะเชื้อที่มีแคปซูลเช่น *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* เป็นต้น โรคติดเชื้อในผู้ป่วยพิษสุราเรื้อรังที่พบบ่อย ได้แก่

1. การติดเชื้อระบบการหายใจ โดยเฉพาะปอดอักเสบจากการสูดสำลัก ฝีที่ปอด empyema thoracis เชื้อก่อโรคที่พบบ่อย คือ *S. pneumoniae, K. pneumoniae* และเชื้อ anaerobes
2. วัณโรคปอด และชนิดแพร่กระจาย
3. การติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ
4. การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือด โดยเฉพาะ enteric gram-negative bacteria
5. การติดเชื้อ *Aeromonas* spp. และ *Vibrio* spp.
6. Pancreatic abscess, intra-abdominal abscess
7. Spontaneous bacterial peritonitis โดยเฉพาะผู้ป่วยตับแข็ง

ผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก

ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก (allogeneic stem cell transplantation) มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากขึ้นโดยขึ้นอยู่กับระยะเวลาหลังปลูกถ่าย ยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับ และมีภาวะ graft-versus-host disease (GVHD) หรือไม่

- **ระยะแรกของการปลูกถ่าย (preengraftment: < 30 วันหลังปลูกถ่าย)** ผู้ป่วยจะมีภาวะ neutropenia แต่ CMI และ HI จะค่อนข้างปกติ จึงเสี่ยงต่อการติดเชื้อเหมือนผู้ป่วย neutropenia ทั่วไป
- **ระยะหลัง (postengraftment: 30-100 วันหลังปลูกถ่าย) และ late posttransplantation (>100 วันหลังปลูกถ่าย)** ภาวะ neutropenia ของผู้ป่วยจะดีขึ้น ผู้ป่วยจะมีความผิดปกติของ CMI และ HI โดยเฉพาะผู้ที่มี GVHD ร่วมด้วย ความผิดปกติของ CMI, HI และระบบ physical barrier จะรุนแรงขึ้น เชื้อก่อโรคที่เป็นปัญหาในระยะหลังจึงเป็นกลุ่มที่ก่อโรคในผู้ป่วยที่มี CMI defect เป็นหลัก ระยะเวลาและเชื้อก่อโรคที่สำคัญในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกแสดงใน**ตารางที่ 82.4**

ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ

ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ (solid organ transplantation) จะได้รับยากดภูมิคุ้มกันซึ่งทำให้เสี่ยงต่อการติดเชื้อมากขึ้นเช่นเดียวกับผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก

ตารางที่ 82.4 ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องและการติดเชื้อในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

	Preengraftment (< 30 วัน)	**Postengraftment** (30-100 วัน)	**Late posttransplant** (> 100 วัน)
Host defense mechanism without GVHD*			
Phagocyte	ไม่มี	ลดลง	ปกติ
Integument			
ผิวหนัง	ถูกทำลาย	ถูกทำลาย	ปกติ
เยื่อบุ	ถูกทำลายรุนแรง	ถูกทำลาย	ปกติ
CMI	บกพร่องเล็กน้อย	บกพร่อง	บกพร่อง
HI	ปกติ	บกพร่อง	บกพร่องอย่างมาก
Host defense mechanism with GVHD*			
Phagocyte	ไม่มี	ลดลง	ปกติ
Integument			
ผิวหนัง	ถูกทำลาย	ถูกทำลาย	ถูกทำลาย
เยื่อบุ	ถูกทำลาย	ถูกทำลายรุนแรง	ถูกทำลาย
CMI	บกพร่องเล็กน้อย	บกพร่องอย่างมาก	บกพร่องอย่างมาก
HI	ปกติ	บกพร่อง	บกพร่องอย่างมาก
เชื้อก่อโรคที่พบบ่อย			
เยื่อบุ	Herpes simplex Viridans streptococci Coagulase-negative staphylococci	Herpes simplex *Candida* spp.	Herpes simplex *Candida* spp.
ปอด	Gram-negative bacilli *Aspergillus* spp.	CMV *Aspergillus* spp.	*S. pneumoniae* Viruses *P. jirovecii*
เลือด	Viridans streptococci Staphylococci Gram-negative bacilli *Candida* spp.	Staphylococci *S. pneumoniae* *Candida* spp.	*N. meningitidis*

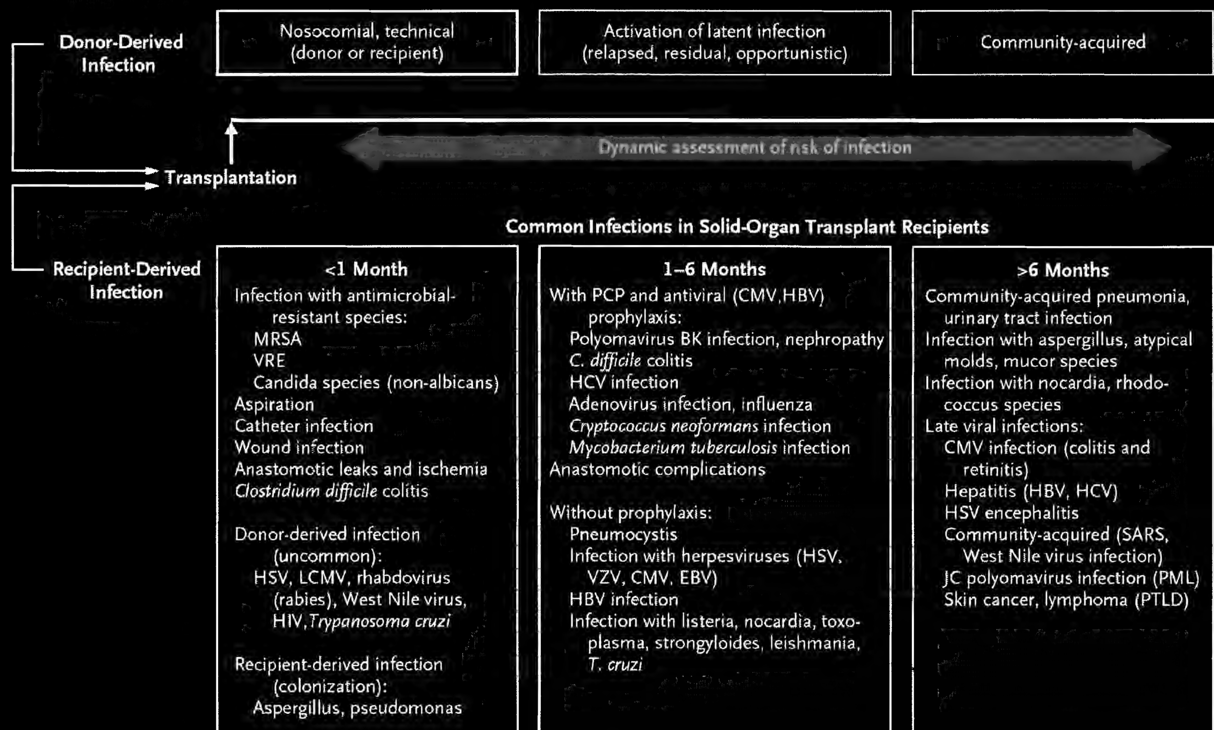
*GVHD, graft-versus-host disease

การติดเชื้อจะขึ้นอยู่กับระยะเวลาหลังปลูกถ่าย ยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับ และการมีภาวะ rejection หรือไม่ (**ภาพที่ 82.2**)

• **ระยะแรกของการปลูกถ่าย (early posttransplantation: < 1 เดือน)** ระยะนี้ผู้ป่วยเพิ่งได้รับยากดภูมิคุ้ม กันซึ่งยังไม่มีผลต่อการติดเชื้อมากนัก โรคติดเชื้อส่วนใหญ่มักเป็นการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่สัมพันธ์กับการผ่าตัด หรือติดเชื้อจากผู้ให้อวัยวะ เช่น การติดเชื้อดื้อยาที่อวัยวะต่างๆ หรือ ลำไส้อักเสบจาก *C. difficile* ซึ่งพบได้บ่อย

• **ระยะกลาง (immediate posttransplantation: 1-6 เดือน)** ผู้ป่วยอาจจะมีการติดเชื้อฉวยโอกาสเนื่องจากเป็นระยะที่ยากดภูมิคุ้มกันออกฤทธิ์สูงสุด เชื้อก่อโรคที่พบบ่อย คือ

1. ไวรัส ได้แก่ Herpesvirus (HSV, VZV, CMV), BK virus, HCV, adenovirus
2. เชื้อรา ได้แก่ *P. jirovecii*, *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, dimorphic fungi *(H. capsulatum, P. marneffei)*
3. พยาธิ ได้แก่ *Strongyloides stercoralis*



ภาพที่ 82.2 แผนภูมิการโรคติดเชื้อในระยะต่างๆ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ (ภาพจากเอกสารอ้างอิงที่ 10)

อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมักจะได้ยาต้านจุลชีพเพื่อป้องกัน PCP คือ co-trimoxazole และ CMV คือ ganciclorvir อยู่ ซึ่งทำให้โอกาสติดเชื้อดังกล่าวลดลง

- **ระยะหลังของการปลูกถ่าย (late posttransplantation: > 6 เดือน)** ระยะนี้ผู้ป่วยมักได้รับยากดภูมิคุ้มกันลดลง ความเสี่ยงในการติดเชื้อจะลดลงด้วย เชื้อก่อโรคในระยะนี้มักเป็นการติดเชื้อในชุมชนทั่วไป (community-acquired infection) แต่อาจมีการติดเชื้อฉวยโอกาสได้ เช่น เชื้อรา (*Aspergillus* spp., mucormycosis) หรือไวรัส (CMV, HSV, JC, HBV, HCV) เป็นต้น

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Donnelly JP, Blijlevens NMA, De Pauw BE. Infections in the Immunocompromised Host: General Principles. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstome; 2009. p. 3781-90.
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;52:427-31.
3. Rinehart JJ, Sagone AL, Balcerzak SP, Ackerman GA, LoBuglio AF. Effects of corticosteroid therapy on human monocyte function. N Engl J Med 1975;292:236-41.
4. Dale DC, Petersdorf RG. Corticosteroids and infectious diseases. Med Clin North Am 1973;57:1277-87.
5. Aucott JN. Glucocorticoids and infection. Endocrinol Metab Clin North Am 1994;23:655-70.
6. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. Ann Intern Med 1993;119:1198-208.
7. Bertoni AG, Saydah S, Brancati FL. Diabetes and the risk of infection-related mortality in the U.S. Diabetes Care 2001; 24:1044-9.
8. Tan J. Infectious complications in patients with diabetes mellitus. Int Diabetes Monitor 2000;12:1-7.
9. Happel KI, Nelson S. Alcohol, immunosuppression, and the lung. Proc Am Thorac Soc 2005;2:428-32.
10. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med 2007;357:2601-14.

83 Tropical Infection

ณสิกาญจน์ อังคเศกวินัย
เมธี ชยะกุลคีรี

I. การติดเชื้อแบคทีเรีย

1. ไข้ไทฟอยด์และไข้พาราไทฟอยด์

สาเหตุ เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย *Salmonellaenterica* serotype Typhi (*S.* Typhi) ซึ่งก่อโรคไข้ไทฟอยด์ (typhoid fever) และ *S. enterica* serotype Paratyphi A, B หรือ C ซึ่งก่อโรคไข้พาราไทฟอยด์ (Paratyphoid fever) รวมเรียกว่าไข้เอนเทอริก (enteric fever) เชื้อติดต่อสู่คนผ่านทาง fecal-oral route โดยมีคนเป็นรังโรคของเชื้อ ผู้ป่วยไข้เอนเทอริก มักมีประวัติสัมผัสกับผู้ที่เป็นพาหะ กินอาหารหรือน้ำที่ปนเปื้อนเชื้อ ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเป็นโรค ได้แก่ ผู้ที่มี gastric pH สูงเช่น ผู้สูงอายุ ผู้ที่ได้รับการตัดกระเพาะอาหาร ได้รับยาลดกรดทั้ง H_2-receptor antagonist, proton-pump inhibitor หรือ antacid

ลักษณะทางคลินิก หลังได้รับเชื้อ ผู้ป่วยร้อยละ 10-20 จะมีอาการท้องเสียก่อนเข้าสู่ระยะฟักตัวซึ่งมีระยะเวลาราว 7-14 วัน ต่อมาจึงมีอาการไข้ปวดเมื่อยตัวคล้ายไข้หวัดใหญ่ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน กินได้น้อย ปวดท้องแบบไม่จำเพาะ ผู้ป่วยราว 1 ใน 4 อาจตรวจพบชีพจรเต้นช้าได้ และเกือบครึ่งหนึ่งตรวจพบตับหรือม้ามโต ร้อยละ 5-30 อาจพบผื่นแดงตามร่างกาย (Rose spot) ซึ่งมีลักษณะเป็น blanching erythematous maculopapular lesion ขนาด 2-4 มม. พบบ่อยที่หน้าอกและท้องในช่วงปลายสัปดาห์แรก ผู้ป่วยราวร้อยละ 10-15 อาจมีอาการรุนแรงได้โดยเฉพาะผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติ หรือได้รับสายพันธุ์ที่รุนแรงหรือได้รับเชื้อปริมาณมาก ภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับลำไส้ที่พบได้ เช่น ลำไส้ทะลุ หรือมีเลือดออก พบได้ตลอดระยะของโรคแต่พบบ่อยในช่วงสัปดาห์ที่ 3 หากผู้ป่วยไม่ได้ยาต้านจุลชีพมักมีไข้นาน 3-4 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามภาวะไข้นานพบได้หากมีการติดเชื้อแพร่กระจายไปตำแหน่งอื่น เช่น soft tissue abscess หรือ acalculous cholecystitis หรือ osteomyelitis เป็นต้น ผู้ป่วยไข้ไทฟอยด์ร้อยละ 1-4 จะกลายเป็นพาหะเรื้อรัง หมายถึงตรวจพบเชื้อในอุจจาระหรือปัสสาวะ > 1 ปีซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งถุงน้ำดี ผู้ที่เสี่ยงที่จะเป็นพาหะ ได้แก่ ทารก ผู้ที่มีความผิดปกติในทางเดินน้ำดี มีนิ่วในถุงน้ำดี หรือมีการติดเชื้อ *Schistosoma haematobium* ที่กระเพาะปัสสาวะ

สำหรับไข้พาราไทฟอยด์จะมีอาการรุนแรงน้อยกว่า และอัตราตายน้อยกว่าไข้ไทฟอยด์ ผู้ป่วยไข้พาราไทฟอยด์มีโอกาสเกิดเป็นพาหะน้อยกว่าร้อยละ 1

การวินิจฉัย อาศัยลักษณะทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ สามารถยืนยันการวินิจฉัย โดยตรวจพบเชื้อขึ้นจากเลือดหรือไขกระดูก การเพาะเชื้อจากเลือดมีความไวร้อยละ 30-60 โดยความไวจะสูงขึ้นหากส่งตรวจก่อนได้รับยาต้านจุลชีพ การเพาะเชื้อจากไขกระดูกมีความไวร้อยละ 80-95 การตรวจอื่นๆ พบว่าการนับเม็ดเลือดขาวมักอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือต่ำเล็กน้อย AST, ALT และ bilirubin เพิ่มขึ้นเล็กน้อย ในรายที่รุนแรงอาจพบซีด เม็ดเลือดขาวต่ำและเกล็ดเลือดต่ำได้ บางรายพบความผิดปกติแบบ DIC แต่มักไม่มีอาการ

การตรวจ Widal test เป็นการตรวจแอนติบอดีต่อ *S.* Typhi มีความไวและความจำเพาะต่ำและมีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจากพบผลบวกลวงได้ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์และเกิดปฏิกิริยาข้ามกลุ่มกับเชื้อ *Salmonella* กรุ๊ปอื่นได้ ผู้ป่วยไข้ไทฟอยด์ พบ Widal test เป็นบวกได้ร้อยละ 46-94 โดยแปลผลการตรวจ Widal test ว่าเป็นบวก หากพบค่าไตเตอร์ขึ้นอย่างน้อย 4 เท่าจากซีรั่มที่เจาะในระยะ convalescent เทียบกับที่เจาะในระยะแรก หรืออาจพิจารณาว่าผลเป็นบวกได้ หากเจาะเลือดครั้งเดียวและพบว่าไตเตอร์ต่อแอนติเจน O $\geq$ 1:320 และไตเตอร์ต่อแอนติเจน H $\geq$ 1:640

การรักษา การให้ยาต้านจุลชีพ ช่วยลดระยะเวลามีอาการ ลดภาวะแทรกซ้อน และลดอัตราตายจากโรคได้ โดยเฉพาะถ้าให้ยาภายใน 3 วันแรก การเลือกยาต้านจุลชีพขึ้นกับแบบแผนความไวของเชื้อในพื้นที่ แนะนำให้ใช้ยา fluoroquinolone หากเชื้อยังไวต่อยาโดยให้ยา ciprofloxacin 500 มก. วันละ 2 ครั้ง นาน 5-7 วัน อย่างไรก็ตามปัจจุบันพบเชื้อดื้อต่อ nalidixic มากขึ้นซึ่งจำกัดการใช้ยาในกลุ่ม fluoroquinolone ดังนั้นในกรณีที่ยังไม่ทราบความไวของเชื้ออาจเลือกใช้ยาในกลุ่ม cepha-

losporin รุ่นที่ 3 เป็นยารักษาเบื้องต้นก่อน และหากพบว่าเป็นการติดเชื้อที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม fluoroquinolone แนะนำให้เลือกใช้ยา ceftriaxone 2 กรัมต่อวันนาน 10-14 วัน หรือ azithromycin 1 กรัมต่อวัน นาน 7 วัน

2. เมลิออยโดสิส (Melioidosis)

สาเหตุ เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย *Burkholderia pseudomallei* ซึ่งเป็นเชื้อที่พบในดินและแหล่งน้ำธรรมชาติ โดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยและทางเหนือของทวีปออสเตรเลีย เชื้อ *B. pseudomallei* มีความทนและปรับตัวได้ดี สามารถเพาะแยกเชื้อได้จากชั้นใต้ดินที่ความลึกต่างๆ การศึกษาในประเทศไทยพบว่าสามารถแยกเชื้อได้จากชั้นดินที่ลึกถึง 90 ซม. เชื้อเข้าสู่ร่างกายทางผิวหนังที่มีบาดแผลเป็นหลัก การติดต่อทางการหายใจเป็นอีกช่องทางที่สำคัญจึงอาจพบผู้ป่วยที่มีอาการทางปอดได้บ่อยในช่วงหลังฝนตกหนักและมีลมแรง ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเกษตรกร พบการติดเชื้อสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ เบาหวาน ธาลัสซีเมีย พิษสุราเรื้อรัง และโรคไต

ลักษณะทางคลินิก ผู้ป่วยแสดงอาการทางคลินิกได้หลากหลายรูปแบบ ทั้งชนิดเฉียบพลันรุนแรงจนถึงแบบค่อยเป็นค่อยไปและเรื้อรัง อาการแบบเฉียบพลันมักมีระยะฟักตัวสั้นเฉลี่ย 3-7 วันส่วนแบบเรื้อรังมีระยะฟักตัว 2-3 สัปดาห์จนเป็นเดือนหรือหลายปี สามารถติดเชื้อได้เกือบทุกระบบของร่างกาย ที่พบบ่อยสุดเป็นการติดเชื้อในกระแสเลือด รองลงมาเป็นที่ปอด ผิวหนังและเนื้อเยื่อตามลำดับ ผู้ป่วยที่มีอาการที่ปอดอาจมีอาการปอดอักเสบเฉียบพลันรุนแรง หรือมีอาการเรื้อรังนานเกิน 2 เดือน มีน้ำหนักลดไอมีเสมหะปนเลือดคล้ายคลึงวัณโรคปอดได้

แบ่งชนิดโรคเมลิออยโดสิส เป็น 4 กลุ่ม ได้แก่

1. ติดเชื้อในกระแสเลือดแบบแพร่กระจาย (disseminated septicemic melioidosis) ผู้ป่วยมีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมกับการติดเชื้อที่อวัยวะอื่นหลายๆ แห่ง เช่น ปอด ตับ ม้าม หรือ ไต มักมีอาการรุนแรงและอัตราตายสูงเกือบร้อยละ 90 โดยเฉพาะ 48 ชม. แรก

2. ติดเชื้อในกระแสเลือดแบบไม่แพร่กระจาย (non-dissemintaed septicemic melioidosis) มีการติดเชื้อในกระแสเลือด ร่วมกับการติดเชื้อที่อวัยวะอื่นเพียงหนึ่งตำแหน่ง อาการรุนแรงน้อยกว่าชนิดแรก พบอัตราตายราวร้อยละ 20

3. ติดเชื้อเฉพาะที่ ไม่พบการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ส่วนใหญ่มาด้วยอาการไข้เรื้อรัง อาการทางคลินิกขึ้นกับตำแหน่งที่ติดเชื้อ มีอัตราตายต่ำราวร้อยละ 9

4. ติดเชื้อในกระแสเลือดแบบชั่วคราว (transient bacteremic melioidosis) พบเชื้อในกระแสเลือดเป็นครั้งคราวจากการติดเชื้อหลบซ่อนในร่างกาย หากพบผู้ป่วยชนิดนี้ควรให้การรักษา เนื่องจากอาจเกิดอาการรุนแรงได้ในระยะเวลาต่อมา

ผู้ป่วยเมลิออยโดสิสในประเทศไทยมีความแตกต่างบางประการจากผู้ป่วยในออสเตรเลียเหนือโดยพบว่าผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อในประเทศไทยมีการติดเชื้อเป็นฝีที่ต่อมน้ำลายพาโรติด (suppurative parotitis) ได้เกือบร้อยละ 40 ในขณะที่การติดเชื้อเป็นฝีที่ต่อมลูกหมากพบได้ถึงเกือบร้อยละ 20 ในประชากรที่อาศัยทางตอนเหนือของประเทศออสเตรเลีย

การวินิจฉัย สามารถยืนยันการวินิจฉัยได้จากการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจโดยเฉพาะจากตำแหน่งที่มีการเกิดโรคได้บ่อย เช่น เพาะเชื้อจากเลือด เสมหะ หนอง หรือปัสสาวะ การตรวจซีโรโลยีโดยวิธี rapid immunochromogenic cassette test (ICT) มีความไวสูงแต่ความจำเพาะต่ำ พบว่า IgG มีความไวและความจำเพาะร้อยละ 86 และร้อยละ 47 ตามลำดับ IgM มีความไวและความจำเพาะร้อยละ 82 และร้อยละ 47 ตามลำดับโดยใช้ค่า cut-off $\geq$ 1:160 ในผู้ป่วยที่อยู่ในพื้นที่แต่ก็เป็นเพียงช่วยการวินิจฉัยเพราะมีรายงานสูงได้ถึง 1:640 ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรค พบผลบวกลวงได้ในผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิสโดยอาจพบระดับแอนติบอดีสูงได้ถึง 1:1280

การรักษา ในรายที่สงสัยและมีอาการรุนแรงควรให้ยาปฏิชีวนะที่มีความไวครอบคลุมเชื้อนี้ไว้ก่อนเสมอ แล้วจึงปรับเปลี่ยนยาให้เหมาะสมภายหลังทราบผลเพาะเชื้อ การรักษาแบ่งเป็น 2 ระยะ

1. Acute initial phase ให้เพื่อลดอัตราตายของผู้ป่วย แนะนำให้ ceftazidime (100 มก./กก./วัน) 2 กรัมทางหลอดเลือดดำทุก 8 ชม. เป็นเวลา 10-14 วัน หรือจนกว่าอาการดีขึ้น การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรง 449 รายในขอนแก่นและอุบลราชธานี พบว่าการให้ co-trimoxazole ร่วมด้วยไม่ช่วยลดอัตราตายในรพ. ยากลุ่ม carbapenem (imipenem 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 8 ชม. หรือ meropenem 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 8 ชม.) มีประสิทธิภาพไม่ต่างจาก ceftazidime ในการลดอัตราตาย แต่อัตรารักษาล้ม

เหลวน้อยกว่า ดังนั้นสามารถเลือกใช้ยาในกลุ่มนี้ได้หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อสูตรมาตรฐาน สูตรยาทางเลือกอื่น เช่น cefoperazone/sulbactam หรือ amoxicillin-clavulanate พบอัตราตายไม่ต่างกับสูตรยามาตรฐานแต่ผู้ป่วยที่ได้ amoxicillin-clavulanate มีการรักษาล้มเหลวสูงกว่า

2. **Maintenance phase** ให้เพื่อกำจัดเชื้อที่ยังหลบซ่อนอยู่ในร่างกายและเป็นสาเหตุของการกลับเป็นซ้ำ แนะนำให้ยา co-trimoxazole 8-10 มก./กก./วัน ของ trimethoprim (4-6 เม็ดของ single strenght ต่อวัน แบ่งให้ 2-3 ครั้ง) ต่อจนครบ 20 สัปดาห์ การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบในผู้ป่วย 626 รายเปรียบเทียบการให้ co-trimoxazole ชนิดเดียวหรือร่วมกับ doxycycline พบอัตราการกลับเป็นซ้ำที่ 1 ปี ไม่แตกต่างกัน สำหรับกรณีที่ผู้ป่วยแพ้ยา co-trimoxazole อาจใช้ amoxicillin/clavulanic acid ขนาด 625 มก. วันละ 3 ครั้งแทนได้แต่มีรายงานการกลับเป็นซ้ำสูงกว่า co-trimoxazole และกรณีที่ไม่สามารถใช้ co-trimoxazole หรือ amoxicillin/clavulanic acid อาจพิจารณาให้ ciprofloxacin ร่วมกับ azithromycin แต่พบอัตรากลับเป็นซ้ำสูงกว่าสูตรมาตรฐานถึง 7 เท่า

3. โรคติดเชื้อริคเก็ตเซีย

สาเหตุ เชื้อริคเก็ตเซียเป็นแบคทีเรียแกรมลบในแฟมิลี Rickettsiaceae ซึ่งเป็นเชื้อที่อาศัยในเซลล์โดยมี arthropod เป็นพาหะนำโรค โดยเชื้อก่อโรคในคนที่สำคัญอยู่ในจีนัส *Rickettsia* และ *Orientia* เชื้อแต่ละชนิดติดต่อสู่คนผ่านทางพาหะนำโรคที่แตกต่างกัน ได้แก่ ไร (mite) เห็บ (tick) หมัด (flea) หรือ เหาตัว (body louse) ระบาดวิทยาของโรคขึ้นกับถิ่นที่อยู่ของพาหะ ภูมิอากาศซึ่งมีผลต่อการเติบโตของพาหะ รวมถึงกิจกรรมของคนที่เกี่ยวข้องกับพาหะ หลังได้รับเชื้อริคเก็ตเซีย เชื้อจะแบ่งตัวในเยื่อบุหลอดเลือดหรือในโมโนไซต์ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดอักเสบขึ้นทั่วไป ปัจจุบันแบ่งการติดเชื้อริกเก็ตเซียเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

1. **Spotted fever group (SFG)** ส่วนใหญ่มีเห็บเป็นพาหะนำโรค ยกเว้น *R. felis* ซึ่งมีหมัดแมวหรือหมัดหนูเป็นพาหะ มีอาการคล้าย Murine typhus และ *R. akari* ซึ่งทำให้เกิด Rickettsialpox มีไรหนูเป็นพาหะโดยผู้ป่วยเกือบทุกรายจะตรวจพบ eschar และมีผื่นเป็นตุ่มน้ำใสได้ เชื้ออื่นที่สำคัญในกลุ่ม SFG ได้แก่ *R. rickettsii* ซึ่งเป็นสาเหตุของโรค rocky mountain spotted fever (RMSF) พบในอเมริกา และเป็นเชื้อก่อโรคที่รุนแรงที่สุดในกลุ่ม SFG ถ้าไม่ได้รับการรักษามีอัตราตายร้อยละ 20-30 *R. conorii* ทำให้เกิดโรค Mediteranian SF เป็นเชื้อในกลุ่ม SFG ที่พบได้บ่อยที่สุดในอเมริกา อาการไม่รุนแรง หรือ *R. honei* (Thai tick typhus) ซึ่งเป็นเชื้อที่พบได้ในประเทศไทย

2. **Typhus group rickettsiosis** ซึ่งประกอบด้วย *R. prowazekii* ทำให้เกิดโรค epidemic typhus มี body louse เป็นพาหะนำโรคและ *R. typhi* ทำให้เกิดโรค murine typhus มีหมัดหนูเป็นพาหะนำโรคเชื้อถูกปล่อยออกมากับมูลของพาหะขณะดูดเลือด และเชื้อเข้าสู่แผลทางรอยกัด รอยเกา หรือแผลอื่น

3. **Scrub typhus** พบบ่อยในเอเชีย ก่อโรคโดยเชื้อ *Orientia tsutsugamushi* มีตัวอ่อนของไร (chigger) ในจีนัส *Leptotrombidium* เป็นพาหะนำโรค

ลักษณะทางคลินิก ระยะฟักตัวเฉลี่ย 4-7 วันแต่อาจนานถึง 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยอาการไข้ ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ อาจพบมีผื่นหรือต่อมน้ำเหลืองโตเฉพาะที่ หากพบแผลถูกพาหะกัด (eschar) ซึ่งมีลักษณะเป็นแผลขอบยกสีแดง (อักเสบ) ตรงกลางลึกกว่าขอบและเป็นสะเก็ดสีดำตรงกลางคล้ายรอยบุหรี่จี้ จะช่วยในการวินิจฉัยโรค อย่างไรก็ตามพบรอยโรคดังกล่าวได้ไม่บ่อย (ร้อยละ 30) และอาจไม่พบเลยในกรณีของ murine typhus หรือ RMSF โรคมีความรุนแรงต่างกันตามเชื้อต้นเหตุโดยพบว่า *R. rickettsii*, *R. prowazekii* และ *O. tsutsugamushi* มักก่อโรครุนแรง โดยเชื้อก่อโรคที่สำคัญมีลักษณะทางคลินิกที่น่าสังเกตแตกต่างกัน ดังนี้

- **RMSF** มีอาการค่อนข้างรุนแรงกว่ากลุ่มอื่น ผู้ป่วยจะมีไข้สูง ปวดศีรษะมาก หลังอาการไข้ 3-5 วันผู้ป่วยร้อยละ 90 จะมีผื่นลักษณะเป็น maculopapular หรือ petechiae เริ่มจากข้อมือข้อเท้าและกระจายไปทั่วตัว รวมถึงฝ่ามือและฝ่าเท้าโดยพบ eschar ได้น้อยมาก บางรายมี gangrene ของนิ้วจนต้องทำ amputation ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่จะมีอาการรุนแรง ได้แก่ ผู้สูงอายุ ผู้ที่มี G-6-PD deficiency และติดสุราเรื้อรัง

- **Epidemic typhus** เกิดการระบาดได้เป็นระยะๆ เชื้อติดต่อจากคนสู่คน ผ่านเหาซึ่งดูดเลือดจากคนที่มีเชื้อในกระแสเลือด หลังได้รับเชื้อ 1-2 สัปดาห์ผู้ป่วยมักมีไข้ ปวดศีรษะ ส่วนใหญ่มีผื่นโดยไม่พบผื่นที่ฝ่ามือหรือเท้า ผู้ป่วยที่ติดเชื้อและหายจากอาการป่วยครั้งแรกแล้ว (primary form) จะยังคงมีเชื้ออยู่ในร่างกายและกลับเป็นซ้ำได้ เป็นrecrudescent form ซึ่งเรียกว่า Brill-Zinsser disease รวมถึงเป็นรังโรคที่จะแพร่กระจายเชื้อได้ อัตราตายร้อยละ

10-20

• **Murine typhus** มีระยะฟักตัวเฉลี่ยประมาณ 6-14 วัน ส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรง อาการไข้มักหายได้เองโดยไม่มีภาวะแทรกซ้อน อาจพบมีผื่นร่วมกับการมีไข้ได้หลายรูปแบบ อัตราตายร้อยละ 4

• **Scrub typhus** อาการคล้ายคลึงกับกลุ่มอื่น ร้อยละ 30-50 จะพบร่องรอยของ eschar ซึ่งมักพบช่วงที่เริ่มมีไข้ พบมี conjunctival suffusion ต่อมน้ำเหลืองโตได้ มีอัตราตายร้อยละ 1-35 ในรายที่ไม่ได้รับการรักษาอาจพบภาวะแทรกซ้อน เช่น ปอดอักเสบ, meningoencephalitis และ DIC ได้

การวินิจฉัย อาจตรวจพบเม็ดเลือดขาวต่ำเล็กน้อย ซีด เกล็ดเลือดต่ำ, hyponatremia, hypoalbuminemia ตรวจผลการทำงานของตับและไตผิดปกติเล็กน้อยได้ ปัจจุบันยืนยันการวินิจฉัยโดยการตรวจ immunofluorescence antibody (IFA) โดยใช้แอนติเจนที่จำเพาะต่อเชื้อ สามารถยืนยันการวินิจฉัยได้หากพบมีการเพิ่มขึ้นของแอนติบอดีตั้งแต่ 4 เท่าขึ้นไปโดยใช้จุดตัดแตกต่างกันในแต่ละโรค โรค murine typhus และ scrub typhus หากมีการเพิ่มขึ้นของไตเตอร์ ≥ 4 เท่าโดยไตเตอร์ที่สอง ≥ 1:200 หรือหากเจาะเลือดครั้งเดียวและพบว่าผล IFA-IgM เป็นบวกหรือ IFA-IgG ไตเตอร์ ≥ 1:400 สามารถให้การวินิจฉัยยืนยันได้ ส่วนการตรวจทางซีโรโลยีวิธีเดิมโดยใช้ Weil-Felix test ซึ่งตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อแบคทีเรีย *Proteus mirabilis* (OX-2, OX-19 และ OX-K) ซึ่งพบว่ามี cross reactivity กับเชื้อริกเก็ตเซีย ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้เนื่องจากมีความไวและความจำเพาะต่ำ

การรักษา หากสงสัยว่าผู้ป่วยจะเป็นควรให้การรักษาแบบ empiric แม้ยังไม่ได้ยืนยันการวินิจฉัย เนื่องจากการเริ่มรักษาเร็วจะลดอาการและภาวะแทรกซ้อนของโรคได้ แนะนำให้ยา doxycycline ขนาด 200 มก. ครั้งเดียว หรือขนาด 100 มก. เช้า-เย็น นาน 7 วัน หรือให้ต่อ 2-3 วัน หลังไข้ลง ยากลุ่ม macrolide ได้แก่ azithromycin ได้ผลดีในผู้ป่วย scrub typhus เช่นกันโดยพบว่าการให้ยา azithromycin นาน 3 วัน มีสัดส่วนผู้ป่วยไข้ลงที่ 2 หรือ 5 วันไม่แตกต่างจาก doxycycline นาน 7 วัน แต่ azithromycin มีข้อได้เปรียบที่มียาในรูปแบบฉีด ให้ได้ในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์ มีผลข้างเคียงด้านคลื่นไส้อาเจียนน้อยกว่าและยาได้ผลดีกับเชื้อที่ดื้อต่อ doxycycline โดยให้ยาในขนาด 1 กรัมในวันแรก และ ขนาด 500 มก.ในวันที่สองและสาม ยาอื่นที่เป็นทางเลือกได้แก่ tetracycline 25 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 4 เวลานาน 7 วัน ซึ่งมีข้อจำกัดการใช้ในเด็กและหญิงตั้งครรภ์เช่นเดียวกับ doxycycline หรือ chloramphenicol 50 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 4 เวลานาน 7 วัน แต่มีข้อควรระวังการเกิด agranulocytosis และ aplastic anemia

การป้องกัน การป้องกันพาหะนำโรคกัดโดยการใส่เสื้อผ้าที่รัดกุมและอาจใช้ยาทาป้องกันโดยเฉพาะเมื่อต้องเดินทางไปในบริเวณที่เป็น endemic area ส่วนการใช้วัคซีนป้องกันยังไม่มีใช้ในทางปฏิบัติเนื่องจากเชื้อมีสายพันธุ์จำนวนมาก การพัฒนาวัคซีนทำได้ยาก มีการศึกษาการป้องกันด้วยยา doxycycline 200 มก./สัปดาห์ โดยให้รับประทานยา 3 วันก่อนเดินทางเข้าแหล่งโรค และต่ออีก 6 สัปดาห์หลังเดินทางกลับสามารถป้องกันโรคได้ร้อยละ 89

4. เลปโตสไปโรสิส (Leptospirosis)

สาเหตุ เกิดจากเชื้อสไปโรขีตจีนัส Leptospira ซึ่งแยกเป็น 16 สปีชีส์โดยมีสปีชีส์ที่ก่อโรคอย่างน้อย 7 สปีชีส์ได้แก่ *L. Interrogans, L. borgpetersen*i, *L. inadai, L. noguchii, L. santarosai, L. weillii*, and *L. kirschneri* โดยสามารถจำแนกเชื้อก่อโรคได้มากกว่า 250 serovar ตามความแตกต่างของ lipopolysaccharide O แอนติเจน และจัดกลุ่มเป็น 23 subgroup เพื่อความสะดวกในการตรวจทางซีโรโลยี พบเชื้อในสิ่งแวดล้อม เช่น ดิน โคลน แอ่งน้ำ ร่องน้ำ น้ำตก แม่น้ำลำคลอง ได้นานเป็นเดือน โดยมีแหล่งรังโรคสำคัญได้แก่ หนู สุกร โค กระบือ สุนัข และแรคคูน แตกต่างกันตามชนิดของ serovar สัตว์ที่ติดเชื้อมักไม่มีอาการผิดปกติแต่จะมีการติดเชื้อเรื้อรังที่ท่อไตและเป็นพาหะตลอดชีวิต สามารถปล่อยเชื้อเป็นครั้งคราวออกมากับปัสสาวะ (leptospiruria) และแพร่เชื้อให้กับสัตว์หรือคนที่สัมผัส โดยคนติดเชื้อทางตรงจากการสัมผัสปัสสาวะหรือเนื้อเยื่อที่ติดเชื้อ หรือทางอ้อมจากการสัมผัสน้ำที่ปนเปื้อนเชื้อโดยผ่านทางผิวหนังที่มีแผลหรือรอยขีดข่วน หรือเยื่อบุ เช่น ตา จมูก ปาก พบโรคได้ทั่วไปทั้งในเขตเมืองและชนบท โดยกลุ่มที่มีความเสี่ยงในการติดเชื้อสูงได้แก่ เกษตรกร สัตวแพทย์ ผู้ที่มีอาชีพที่สัมผัสกับน้ำซึ่งง่ายต่อการปนเปื้อนปัสสาวะสัตว์นำโรค นอกจากนั้นมีรายงานผู้ป่วยในกลุ่มผู้ที่ชอบเดินป่า ตั้งแคมป์ ท่องเที่ยวตามแม่น้ำ ทะเลสาบ น้ำตก และผู้ที่มีประวัติสัมผัสน้ำท่วมขัง

ลักษณะทางคลินิก หลังได้รับเชื้อเชื้อจะกระจายเข้า

สู่กระแสเลือดและมี transendothelial migration เกิด vasculitis หลายๆ อวัยวะทั่วร่างกาย มีระยะฟักตัวเฉลี่ย 10 วัน (5-14 วัน) ผู้ป่วยส่วนหนึ่งติดเชื้อโดยไม่มีอาการ พบเพียงระดับแอนติบอดีเพิ่มขึ้นผู้ป่วยที่มีอาการส่วนใหญ่ (ร้อยละ 90) มีอาการไข้ไม่รุนแรงและหายได้เอง ส่วนที่เหลือมีอาการรุนแรงโดยพบอาจพบไตวาย ตับวาย ปอดอักเสบหรือมีเลือดออกในปอดได้ โดยผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือไม่รุนแรงอาจมีอาการของโรคได้เป็น 2 ระยะ คือ

1. Leptospiremic phase ผู้ป่วยจะมีอาการไข้สูง ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อมากโดยเฉพาะกล้ามเนื้อหลัง น่องและต้นคอ คลื่นไส้อาเจียน และมีอาการตาแดง (จากหลอดเลือดฝอยในเยื่อบุตาขยายตัว) อาจมีอาการในระยะนี้ได้นาน 5-7 วัน โดยระยะนี้สามารถแยกเชื้อเลปโตสไปร่าได้จากเลือดและน้ำไขสันหลัง

2. Immune phase หลังจากมีไข้ราว 1 สัปดาห์อาจพบช่วงที่ไข้ลงราว 1-2 วันแล้วกลับมีไข้ขึ้นใหม่เข้าสู่ระยะ immune phase ทำให้ไข้มีลักษณะ biphasic อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงอาจมีไข้สูงลอยและไม่พบระยะที่ไข้ลง จะเริ่มพบการสร้างภูมิคุ้มกันในระยะนี้ร่วมกับการตรวจพบเชื้อในปัสสาวะโดยสามารถตรวจพบเชื้อได้นานเป็นเดือนบางรายอาจนานถึง 11 เดือนระยะนี้ผู้ป่วยมักมีไข้ต่ำ ๆ มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบชนิด aseptic meningitis โดยอาจมีหรือไม่มีอาการที่ชัดเจนพบม่านตาอักเสบ หรือ optic neuritis และพบการทำงานของตับผิดปกติโดยมีอาการเหลืองเด่นแต่พบการอักเสบไม่มากและพบการทำงานของไตผิดปกติแบบ nonoliguric hypokalemic ผู้ป่วยมีอาการในระยะนี้ได้นานตั้งแต่ 4-30 วัน โดยผู้ป่วยที่มีเลปโตสไปโรสิสรุนแรง (Weil's disease) จะพบอาการดีซ่านและไตวาย โดยอาจมีหรือไม่มีภาวะแทรก ซ้อนอื่นร่วมด้วย เช่น เกล็ดเลือดต่ำแบบที่ไม่สัมพันธ์กับการเกิด DIC ปอดอักเสบ กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบนอกจากนั้นอาจพบผู้ป่วยมีเลือดออกในปอดรุนแรง (severe pulmonary haemorrhage syndrome) จนเกิด acute respiratory distress syndrome ได้โดยไม่จำเป็นต้องมีอาการตับหรือไตวายร่วมด้วย

การวินิจฉัย การตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไปมักไม่จำเพาะ การตรวจ CBC พบว่าระดับเม็ดเลือดขาวอาจสูง ต่ำ หรือปกติ แต่พบนิวโตรฟิลเด่น มีภาวะซีดหรือเกล็ดเลือดต่ำได้บ่อย การตรวจปัสสาวะเป็นลักษณะของ interstitial nephritis พบ pyuria, proteinuria, hematuria, hyaline cast, granular cast ได้ การตรวจการทำงานของตับในรายที่รุนแรงอาจพบ hyperbilirubinemia สูงได้ถึง 20 มก./ดล. โดยมี AST, ALTและ alkaline phosphatase เพิ่มขึ้นไม่มาก การตรวจน้ำไขสันหลังมักพบเซลล์เม็ดเลือดขาวไม่มากกว่า 500 เซลล์/ลบ.มม. เป็นลิมโฟไซต์เด่น มีโปรตีนสูงไม่มากและระดับกลูโคสปกติ

การวินิจฉัยยืนยัน ใช้การตรวจหาแอนติบอดี วิธีมาตรฐานในปัจจุบันได้แก่ การตรวจโดยวิธี microscopic agglutination test (MAT) ซึ่งมีความจำเพาะสูง วิธีนี้ใช้เชื้อที่มีชีวิตเป็นแอนติเจนทำปฏิกิริยากับน้ำเหลืองของผู้ป่วยและตรวจหา agglutination จากกล้อง dark field โดยหากผลการตรวจ 2 ครั้ง ในระยะเวลาห่างกัน 10-14วัน พบระดับแอนติบอดีเพิ่มขึ้น ≥ 4 เท่า ขึ้นไปหรือการตรวจเพียงครั้งเดียว ≥ 1:400 ในพื้นที่ที่เป็นแหล่งโรคหรือ ≥ 1:200 ในพื้นที่ที่ไม่ใช่แหล่งโรค ร่วมกับผู้ป่วยมีอาการที่เข้าได้ถือว่าสนับสนุนการวินิจฉัย การตรวจทางซีโรโลยีอื่นทำได้หลายวิธี แต่ใช้เพื่อการคัดกรอง เช่น indirect immunofluorescent antibody test (IFA), indirect hemagglutination assay (IHA) หรือ ELISA มีความไวร้อยละ 20-60 ในสัปดาห์ที่ 1 และร้อยละ 70-87 ในสัปดาห์ที่ 2

การรักษา การรักษาจำเพาะโดยให้ยาปฏิชีวนะ doxycycline หรือ penicillin ภายใน 4 วันแรกของโรคช่วยให้อาการดีขึ้นเร็วและลดระยะเวลาที่มีอาการลง 2 วัน แต่ไม่ช่วยลดอัตราตายของโรค โดยให้ยา doxycycline 100 มก.วันละ 2 ครั้ง หรือ penicillin G sodium 1.5-2 ล้านยูนิต ทุก 4-6 ชม. นาน 7 วันในรายที่มีอาการรุนแรงพบว่าการให้ยา penicillin แม้มีอาการมานานกว่า 4 วันยังมีประโยชน์ในการลดระยะเวลาการมีไข้ การนอนโรงพยาบาลและระยะเวลาของภาวะไตวาย นอกจากนั้นพบว่าการให้ ceftriaxone 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำวันละครั้งดีเทียบเท่ากับยา penicillin ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง

การป้องกันและควบคุมโรค หลีกเลี่ยงการว่ายน้ำแช่น้ำ หรือลุยน้ำที่อาจปนเปื้อนปัสสาวะของสัตว์นำโรคป้องกันโรคในผู้ที่ทำงานเสี่ยงโดยใช้ถุงมือ รองเท้าบู๊ตตรวจแหล่งน้ำ ดินทรายที่อาจปนเปื้อนเชื้อ ถ้าเป็นน้ำในท่อระบายน้ำควรล้างระบายน้ำออกไป ถ้าพบสัตว์ติดเชื้อต้องแยกออกเพื่อป้องกันไม่ให้แพร่เชื้อไปยังสัตว์ตัวอื่นๆ หรือปนเปื้อนเชื้อบริเวณที่นั้นๆ ควบคุมกำจัดหนูบริเวณที่อยู่อาศัย โดยเฉพาะในเขตชนบทที่อยู่อาศัย สถานที่ทำงาน แหล่งพักผ่อนท่องเที่ยว เป็นต้น ฉีดวัคซีนป้องกันโรคแก่ปศุสัตว์ และสัตว์เลี้ยง จะช่วยป้องกันโรคได้แต่ป้องกัน

การติดเชื้อและการขับเชื้อทางปัสสาวะไม่ได้ เมื่อพบผู้ป่วยต้องแจ้งโรคไปยังเจ้าหน้าที่สาธารณสุขในท้องถิ่น ควรระมัดระวังการสัมผัสเลือดและสารคัดหลั่งจากผู้ป่วย และฆ่าเชื้อสิ่งของเครื่องใช้ที่ปนเปื้อนปัสสาวะของผู้ป่วยหรือพาหะ

II. การติดเชื้อไวรัส

1. ไข้หวัดใหญ่ (Influenza)

สาเหตุ เกิดจากเชื้อไวรัส influenza โดยชนิดที่สำคัญและก่อโรคในคนได้แก่ influenza A, B และ C influenza A แบ่งออกเป็นหลาย subtype ตามความแตกต่างของแอนติเจนบนโปรตีน hemagglutinin (HA) และ neuraminidase (NA) ที่อยู่บนเปลือกของไวรัสโดย HA มีความสำคัญต่อการเข้าสู่เซลล์ของไวรัสและ NA มีความสำคัญในการปลดปล่อยไวรัสที่สร้างใหม่ออกนอกเซลล์ พบว่ายีนที่สร้าง HA และ NA มีการกลายพันธุ์ตลอดเวลาเพื่อหลบหลีกภูมิต้านทานของร่างกายทำให้แต่ละสายพันธุ์มีความแตกต่างกันอยู่บ้างเรียกว่าเกิด antigenic drift ซึ่งเมื่อเกิดขึ้นอาจเกิดการระบาดได้ในวงแคบ แต่หากมีการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนทางพันธุกรรมกัน (reassortment) ซึ่งพบเฉพาะใน influenza A เท่านั้นจะได้ไวรัสใหม่ที่มีแอนติเจนเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมอย่างมากเรียกว่าเกิด antigenic shift ซึ่งอาจทำให้เกิดการระบาดในวงกว้าง (pandemic) ผู้ที่เคยติดเชื้อแล้วจะมีแอนติบอดีต่อ HA และ NA ที่จำเพาะกับการติดเชื้อในแต่ละสายพันธุ์เท่านั้น

ลักษณะทางคลินิก ผู้ป่วยมักมีไข้สูง ไอ เจ็บคอ น้ำมูก ปวดเมื่อยตัวหลังได้รับเชื้อราว 1-3 วัน ส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรงและหายได้เองใน 5-7 วัน ผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้แก่ เด็กอายุ < 2 ปี ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีประวัติโรคปอดหรือโรคหัวใจอยู่เดิม หรือหญิงตั้งครรภ์ไตรมาสที่สองหรือสาม นอกจากนั้นพบว่าผู้ป่วยอ้วนมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรครุนแรงจาก pandemic influenza A (H1N1) โดยภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญจากโรคได้แก่ การเกิดปอดอักเสบจากไวรัสหรือการติดเชื้อแบคทีเรียซ้ำซ้อน หรือการเกิดโรคเดิมกำเริบ เช่น โรคถุงลมโป่งพอง หรือหอบหืด เป็นต้น

การวินิจฉัย สามารถให้การวินิจฉัยเบื้องต้นได้โดยไม่จำเป็นต้องส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมหากมีอาการเข้าได้ร่วมกับมีประวัติสัมผัสโรคหรืออยู่ในช่วงเวลาที่มีการระบาดของไข้หวัดใหญ่ในชุมชน แนะนำการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง หรือผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล หรือเมื่อการยืนยันการติดเชื้อเกี่ยวข้องกับการควบคุมการแพร่กระจาย ปัจจุบันการตรวจยืนยันที่ใช้ในทางคลินิกได้แก่ การตรวจหาแอนติเจนหรือการตรวจหายีนโดยวิธี RT-PCR โดยเก็บสารคัดหลั่งเพื่อใช้ในการตรวจจากทางเดินหายใจส่วนบนส่วน nasopharynx (NP) เนื่องจากเป็นตำแหน่งที่เชื้อเพิ่มจำนวนโดยเก็บเป็น NP wash หรือ NP aspirate ใส่ viral transport media แนะนำรีบส่งทันทีและแช่เย็นขณะนำส่ง แนะนำเก็บสารคัดหลั่งภายใน 3 วันหลังมีอาการซึ่งเป็นช่วงที่มีโอกาสพบเชื้อสูงสุด

- *Rapid test* เป็นการทดสอบแอนติเจนในสารคัดหลั่ง สามารถแยก influenza A และ B ได้โดยมีความไวร้อยละ 70 ความจำเพาะร้อยละ 70-100 ทราบผลเร็วภายใน 30 นาที จึงสามารถใช้เป็นการคัดกรองขั้นต้นเพื่อแยกโรคไข้หวัดใหญ่จากโรคติดเชื้อทางระบบการหายใจอื่นๆ ซึ่งจะมีประโยชน์ในการป้องกันและควบคุมการแพร่กระจายเชื้อ อย่างไรก็ตามมีความไวจำกัดและไม่สามารถบอก subtype ของไวรัสได้ดังนั้นผลตรวจที่เป็นลบไม่อาจสรุปได้ว่าไม่มีการติดเชื้อและจำเป็นต้องใช้การทดสอบอื่นเพิ่มเติม
- *การตรวจหายีนด้วยวิธี RT-PCR* มีความไวกว่า rapid test สามารถบอก subtype ของไวรัสได้แต่ได้ผลช้ากว่าคือ ประมาณ 6 ชม.

การรักษา พิจารณาให้การรักษาแบบ empiric ได้ทันทีในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อน หรือผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแม้ยังไม่ได้รับการยืนยันการวินิจฉัย ผลการรักษาดีหากให้ภายใน 48 ชม. หลังเริ่มมีอาการโดยยาจะช่วยลดระยะเวลาป่วย ลดภาวะแทรกซ้อน และลดระยะเวลาแพร่กระจายเชื้อ ยาต้านไวรัสที่สำคัญ 2 กลุ่ม ได้แก่ ยากลุ่ม adamantane ซึ่งมีผลเฉพาะ influenza A เท่านั้น และ neuraminidase inhibitor ซึ่งมีผลต่อทั้ง influenza A และ B ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ oseltamivir ซึ่งอยู่ในรูปแบบเม็ดและ zanamivir ซึ่งอยู่ในรูปแบบ oral inhaler โดยเชื้อไวรัสในแต่ละ type/subtype มีการกลายพันธุ์และดื้อต่อยาในแต่ละกลุ่มแตกต่างกัน

- Influenza A H1N1 (seasonal) ดื้อต่อยา oseltamivir ประมาณร้อยละ 90 ยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาได้แก่ zanamivir หรือ adamantane
- Novel influenza A H1N1และ influenza A H3N2

ดื้อต่อยา adamantane ยาที่แนะนำให้ใช้การรักษาได้แก่ oseltamivir หรือ zanamivir

- Influenza B แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม neuraminidase inhibitor ในการรักษา

การป้องกัน ผู้ที่ติดเชื้อแนะนำให้ใส่หน้ากากอนามัยเพื่อป้องกันการแพร่กระจายเชื้อสู่ผู้อื่นโดยแนะนำให้ใส่จนถึง 7 วันหลังมีอาการหรือ 1-2 วันหลังไข้ลงและแนะนำให้ล้างมือบ่อยๆ

2. กลุ่มโรคติดเชื้อไวรัสที่นำโดยแมลง

2.1 ไข้เด็งกี่

สาเหตุ เกิดจากเชื้อไวรัสเด็งกี่ซึ่งเป็นอาร์เอ็นเอไวรัสในแฟมิลี Flaviviridae และ จีนัส *Flavivirus* มียุงลาย *Aedes aegypti* เป็นพาหะนำโรค โดยมี 4 serotype ผู้ที่เคยติดเชื้อมาก่อนจะมีภูมิคุ้มกันต่อ serotype นั้นตลอดชีวิตและจะมีแอนติบอดีข้ามกลุ่มไปยัง serotype อื่นแต่ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อ serotype อื่นได้ และแอนติ-บอดีที่มีอยู่กลับยิ่งมีผลให้การติดเชื้อครั้งต่อไป (secondary dengue infection) มีความรุนแรงมากกว่าการติดเชื้อครั้งแรก (primary dengue infection)

ลักษณะทางคลินิก ระยะฟักตัวของโรคราว 4-6 วัน โดยผู้ติดเชื้อร้อยละ 90 ไม่มีอาการและเพียงร้อยละ 3 ที่มีอาการรุนแรง ผู้ป่วยที่มีอาการมีอาการได้ 3 รูปแบบ ได้แก่

1. **ไข้บอกสาเหตุไม่ได้ (undifferentiated fever)** มีไข้ 2-3 วันและหายได้เอง อาการคล้ายไข้จากไวรัสชนิดอื่น

2. **ไข้เด็งกี่ (dengue fever, DF)** ผู้ป่วยมีอาการไข้สูงเฉียบพลันปวดศีรษะ หน้าแดง ปวดกล้ามเนื้อและกระดูก บางรายพบผื่นแบบ maculopapular rash และมีการทดสอบ tourniquet เป็นบวก อาการไม่รุนแรงและหายได้เองใน 5-7 วัน CBC พบมี leukopenia และร้อยละ 50 มีเกล็ดเลือดต่ำ บางรายมีเลือดออกเช่น เลือดกำเดาไหล เลือดออกตามไรฟัน

3. **ไข้เลือดออกเด็งกี่ (dengue hemorrhagic fever, DHF)** ซึ่งมีอาการไข้เด็งกี่ร่วมกับพบการรั่วของพลาสมาออกนอกหลอดเลือด โดยตรวจพบจากการมีระดับฮีมาโตคริตเพิ่มขึ้นเกินกว่าร้อยละ 20 หรือมีน้ำในช่องปอดหรือช่องท้อง ถ้ามีการรั่วของพลาสมามากจะเกิดภาวะช็อก (dengue shock syndrome) แบ่ง DHF ตามความรุนแรงเป็น 4 ระดับคือ

Grade I พบเฉพาะการทดสอบ tourniquet เป็นบวก

Grade II พบมีเลือดออกร่วมด้วย เช่น พบจุดเลือดออกตามตัว มีเลือดกำเดา

Grade III มีภาวะช็อก ชีพจรเบาเร็ว pulse pressure แคบหรือมีความดันเลือดต่ำ

Grade IV มีภาวะช็อกรุนแรง จับชีพจรหรือวัดความดันเลือดไม่ได้

อย่างไรก็ตามในปี พ.ศ. 2552 องค์การอนามัยโลกได้มีการปรับเปลี่ยนเกณฑ์การวินิจฉัยและการแบ่งความรุนแรงของโรคเดงกี่เนื่องจากพบว่าเกณฑ์เดิมในปี พ.ศ. 2540 ไม่สามารถใช้ทำนายผู้ป่วยที่อาจเกิดโรครุนแรงได้และต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดได้ โดยเกณฑ์ใหม่แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มได้แก่

กลุ่ม A วินิจฉัยเดงกี่โดยไม่มี warning sign

กลุ่ม B วินิจฉัยเดงกี่และมี warning sign ข้อใดข้อหนึ่ง

กลุ่ม C เป็นผู้ป่วยเดงกี่รุนแรง โดยรายละเอียดอาการของ warning sign และเดงกี่รุนแรงแสดงใน**ตารางที่ 83.1**

การวินิจฉัย การวินิจฉัยยืนยันในช่วงแรกที่มีไข้ทำได้โดยการทดสอบหา nonstructural antigen 1 (NS1) ของไวรัสซึ่งพบว่าระดับ NS1 สัมพันธ์กับปริมาณเชื้อไวรัสในเลือด หรือตรวจหา RNA ของไวรัส ซึ่งช่วยบอก serotype ได้และมีความจำเพาะสูง ส่วนการตรวจยืนยันในระยะที่ไข้ลงหรือพ้นระยะวิกฤติไปแล้ว ทำได้โดยการตรวจแอนติบอดีในเลือด โดยทั่วไปสามารถตรวจพบ IgM ได้ตั้งแต่ 3-5 วันหลังมีไข้โดยสามารถยืนยันการติดเชื้อ (confirmed infection) ได้เมื่อพบ IgM เป็นบวกหรือพบ seroconversion ของ IgG จากผลลบเป็นบวก หรือพบการเพิ่มขึ้นของ IgG $\geq$ 4 เท่า จากการตรวจเลือด 2 ครั้ง ครั้งแรกในช่วง 1-5 วันหลังป่วยและครั้งที่สอง 2-3 สัปดาห์หลังเจาะเลือดครั้งแรกอย่างไรก็ตามหากเก็บตัวอย่างตรวจได้เพียงครั้งเดียวและพบ IgM เป็นบวกหรือพบ IgG ระดับสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 1:1280 อาจวินิจฉัยว่าอาจเป็นเดงกี่ได้เช่นกัน (probable dengue)

การรักษา

- *ระยะมีไข้* รักษาตามอาการโดยให้ยาลดไข้ ห้ามให้ยาแอสไพรินหรือ NSAID ถ้ามีอาการขาดน้ำปานกลางถึงมากพิจารณาให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำได้แต่ควรให้ปริมาณน้อยเท่าที่จำเป็นและให้ระยะสั้นๆ เพราะถ้าให้มากเกินไปเมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ระยะวิกฤติอาจมีการรั่วของ

ตารางที่ 83.1 เกณฑ์การวินิจฉัยและการแบ่งความรุนแรงของโรคเดงกี่โดยองค์การอนามัยโลก พ.ศ. 25521

เกณฑ์วินิจฉัยการติดเชื้อเดงกี่	สัญญาณเตือนว่าอาจมีอาการรุนแรง **(Warning sign)**	เกณฑ์วินิจฉัยโรคเดงกี่รุนแรง **(Severe dengue)**
1. Probable dengue อาศัยหรือเดินทางไปถิ่นระบาดและมีไข้ร่วมกับเกณฑ์ต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ข้อได้แก่ • คลื่นไส้ อาเจียน • มีผื่น • ปวดเมื่อย • การทดสอบ tourniquet ให้ผลบวก • เม็ดเลือดขาวต่ำ (≤ 5,000 เซลล์/ลบ.มม.) • มี Warning sign ข้อใดข้อหนึ่ง 2. Laboratory confirmed dengue	1. ปวดท้องหรือตรวจพบ abdominal tenderness 2. อาเจียนอย่างต่อเนื่อง 3. มี clinical fluid accumulation 4. มีเลือดออกจากเยื่อบุ 5. ซึมหรือกระสับกระส่าย 6. ตับโต > 2 ซม. 7. มีการเพิ่มขึ้นของฮีมาโตคริตร่วมกับการลดลงของเกล็ดเลือด	1. มีการรั่วของพลาสมารุนแรง • มีภาวะช็อก (DSS) • Fluid accumulation with respiratory distress 2. มีเลือดออกรุนแรง 3. Severe organ involvement • Liver: AST or ALT ≥1000 • CNS: impaired consciousness • Heart and other organs

พลาสมาเข้าช่องปอดหรือท้อง ควรตรวจติดตามอาการและ CBC ถ้าพบว่าเม็ดเลือดขาวเริ่มลดต่ำลง มีลิมโฟไซต์เพิ่มขึ้น หรือเกล็ดเลือดต่ำลงบ่งชี้ว่าผู้ป่วยน่าจะไข้ลงภายใน 24 ชม. ควรติดตามสัญญาณชีพและค่าฮีมาโตคริตอย่างใกล้ชิด

• *ระยะวิกฤติ* ให้สารละลายไอโซโทนิกโดยปรับอัตราการให้ตามการรั่วของพลาสมา โดยพิจารณาจากสัญญาณชีพ ฮีมาโตคริตและปริมาณปัสสาวะ โดยทั่วไปอาการจะดีขึ้นภายใน 24-48 ชม. หลังช็อก

• *ระยะฟื้นตัว* ผู้ป่วยจะรับประทานอาหารได้ดีขึ้น มีสัญญาณชีพคงที่ ชีพจรแรงและช้า มีปัสสาวะออกมาก มีผื่น convalescent rash ตามแขน ขา บางรายมีอาการคัน ค่าฮีมาโตคริตลดลงจนเป็นปกติ

2.2 ไข้ชิกุนคุนยา (Chikungunya Fever)

สาเหตุ เกิดจากเชื้อไวรัส Chikungunya ซึ่งเป็นอาร์เอ็นเอไวรัสในแฟมิลี Togaviridae จีนัส *Alphavirus* มียุงลาย *A. aegypti* เป็นพาหะ

ลักษณะทางคลินิก มีไข้สูงเฉียบพลัน อาการคล้ายไข้เด็งกี่แต่มีระยะเวลาของไข้สั้นกว่าคือ 2-4วัน ผู้ป่วยร้อยละ 40-50 มีผื่นเป็น maculopapular rash เด่นที่ลำตัวในเด็กอาจพบผื่นเป็นตุ่มน้ำใสได้ โดยทั่วไปอาการไม่รุนแรง ไม่พบการรั่วของพลาสมาออกนอกหลอดเลือด ในผู้ใหญ่อาการจะรุนแรงกว่าในเด็กโดยมีอาการปวดข้อบ่อย (ร้อยละ 80) โดยเฉพาะข้อเล็กๆ ข้อมือและข้อนิ้ว ส่วนใหญ่อาการปวดข้อดีขึ้นใน 12 สัปดาห์แต่อาจมีอาการได้หลายเดือน บางรายงานพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 60 มีอาการปวดข้อนานกว่า 1 ปี

การวินิจฉัย มีหลักการคล้ายการติดเชื้อเด็งกี่ โดยการตรวจ 2 วิธีที่สำคัญได้แก่ การตรวจ RT-PCR และการตรวจหาแอนติบอดีในระยะที่ติดเชื้อ (acute serum) และที่หายจากโรค (convalescent serum) พบว่ามีค่าเพิ่มขึ้น ≥ 4 เท่า

การรักษา รักษาตามอาการเช่น การให้ยาต้านอักเสบเพื่อลดอาการปวดข้อ

2.3 ไข้สมองอักเสบเจอี

สาเหตุ เกิดจากเชื้อไวรัสเจอี ซึ่งเป็นอาร์เอ็นเอไวรัสในแฟมิลี Flaviviridae จีนัส *Flavivirus* มียุงรำคาญ *Culex tritaeniorrhyncus* เป็นพาหะนำโรค มีหมูเป็นรังของโรค (reservoir) เชื้อไวรัสจะเพิ่มจำนวนในหมูโดยหมูไม่มีอาการผิดปกติ สำหรับคนซึ่งเป็น dead end host มักมีระดับไวรัสในเลือดไม่มากพอที่จะเป็นรังโรคดังนั้นยุงไม่ได้นำเชื้อจากคนสู่คน แต่นำเชื้อจากหมูสู่คนหรือสัตว์อื่น

ลักษณะทางคลินิก ส่วนใหญ่พบโรคในเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่ไม่มีอาการหรือมีอาการไข้ไม่จำเพาะ มีเพียงร้อยละ 0.5 เท่านั้นที่มีอาการสมองอักเสบ โดยอาการนำที่พบบ่อยที่สุด คือ acute encephalitis อาการนำอื่นที่อาจพบได้คือ parkinsonism หรือ poliomyelitis-like acute flaccid paralysis โดยอาจไม่มีอาการ encephalitis ร่วม ส่วนใหญ่มีอาการอ่อนแรงเด่นที่ขาและมักเป็น asymmetrical ในผู้ใหญ่มักมีอาการไม่รุนแรง

อาจมีเพียงไข้หรือ aseptic meningitis อย่างไรก็ตามถ้ามีอาการแล้วมีอัตราตายสูงร้อยละ 20-30 และอัตราทุพพลภาพสูงถึงร้อยละ 30-50 อาการทุพพลภาพ เช่น อาการเกร็ง อัมพาต ชัก พูดไม่ชัด

การวินิจฉัย สามารถยืนยันการวินิจฉัยได้โดยการตรวจพบ JEV-IgM antibody ใน CSF การตรวจพบ JEV-IgM antibody ในซีรั่มไม่ได้ยืนยันการวินิจฉัยยกเว้นมีอาการที่เข้าได้เพราะอาจเกิดจากการติดเชื้อที่ไม่มีอาการหรือการได้รับวัคซีนเจอีก็ได้อย่างไรก็ตามถ้าเจาะเลือดซ้ำและพบว่ามีระดับแอนติบอดีเพิ่มขึ้น ≥ 4 เท่าบอกได้ว่าเป็น recent infection การตรวจน้ำไขสันหลังอาจพบ pleocytosis, เป็นลิมโฟไซต์เด่น กลูโคสปกติ ภาพรังสีความผิดปกติจาก CT หรือ MRI ที่พบได้บ่อยและค่อนข้างจำเพาะได้แก่ bilateral thalamic lesion with haemorrhage

การรักษา ให้การรักษาแบบประคับประคอง เช่น คุมอาการชัก หรือ ภาวะแทรกซ้อนจากการทุพพลภาพ

3. กลุ่มโรคติดเชื้อไวรัสในตระกูล Herpesviridae

สาเหตุ เป็น DNA ไวรัสที่มีเปลือกหุ้ม เมื่อเกิดการติดเชื้อครั้งแรกไวรัสจะสามารถหลบหลีกภูมิต้านทานร่างกายในผู้ป่วยบางส่วน จึงมี DNA ของไวรัสหลงเหลือในร่างกายโดยไม่ก่อโรคใดๆ ในรูปแบบของ latent infection ต่อมาเมื่อมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องอาจจากโรคหรือจากการรักษาโรคด้วยยากดภูมิคุ้มกันทำให้เกิด reactivation ของเชื้อในร่างกายก่อให้เกิดโรคขึ้นซึ่งแบ่งออกเป็น 3 ตระกูลย่อย (subfamily) โดยมีความแตกต่างกันดังแสดงใน **ตารางที่ 83.2**

3.1 การติดเชื้อไวรัส Herpes Simplex (HSV)

HSV แบ่งเป็น 2 type คือ HSV-1 และ HSV-2 โดยรับเชื้อผ่านทางเยื่อบุหรือผิวหนังที่มีบาดแผล ทำให้เกิดการติดเชื้อใน fibroblast และ epithelial cell หลังจากนั้นเชื้อจะมี latent infection ใน sensory และ autonomic nerveสำหรับ HSV-1 เชื้อมี latent infection ใน trigeminal ganglion และเชื้อ HSV-2 มี latent infection ใน sacral nerve root ganglion ดังนั้นเมื่อเกิด reactivation เชื้อ HSV-1 มักก่อให้เกิดโรคในส่วนบน ๆ ของร่างกายในขณะที่ HSV-2 มักเกิดโรคในส่วนล่างของร่างกาย การติดเชื้อ HSV อาจก่อโรคได้ในหลายตำแหน่งแต่พบเป็นการติดเชื้อที่บริเวณ mucocutaneous บ่อยที่สุด

- **Oropharyngeal infection** การติดเชื้อ HSV-1 ครั้งแรกมักเป็นตั้งแต่เด็ก ส่วนใหญ่ไม่มีอาการ ร้อยละ 10-30 มี acute gingivostomatitis โดยมีไข้ เจ็บคอมาก มี vesicle หรือ shallow ulcer บน erythematous base ที่เยื่อบุกระพุ้งแก้มหรือเหงือกและพบต่อมน้ำเหลือง submandibular โต โดยมีอาการหลังรับเชื้อ 2-12 วัน ผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อครั้งแรกจะมีอาการของ pharyngitis หรือ mononucleosis-like syndrome ส่วนการติดเชื้อซ้ำมักไม่รุนแรง เป็นลักษณะของ cold sore เป็นตุ่มน้ำใสที่เยื่อบุในปากช่วงสั้นๆ มักตกสะเก็ดและหายได้เองใน 7-10 วันโดยมักมีอาการหลังมีภาวะกระตุ้น เช่น เครียด ไข้ เป็นต้น ในช่วงที่มีอาการสามารถแพร่เชื้อไวรัสทาง oral secretion ได้ 7-10 วัน
- **Genital infection** การติดเชื้อ HSV-2 ครั้งแรกมักเกิดช่วงวัยรุ่น หลังรับเชื้อ 3-7 วัน ในชายจะเกิดตุ่มน้ำใสเจ็บที่ glans penis หรือ penis ในหญิงเกิดที่ vulva, va-

ตารางที่ 83.2 ความแตกต่างของไวรัสในตระกูล Herpesviridae

	Alphaherpesvirinae	Betaherpesvirinae	Gammaherpesvirinae
Member	HSV-1, HSV-2, VZV	CMV, HHV-6, HHV-7	EBV, HHV-8
Host range	Relatively broad	Relatively narrow	very restricted
Replicating cycle	Short	Long	
Cytopathic effect	Intranuclear inclusion	Cytomegalia	
Latency tissue	Sensory neurons	Secretory glands, RE cell, renal epithelial cell	
T or B cell			
Transmission			
Oral secretion	HSV-1	HHV-6, HHV-7, CMV	EBV
Genital secretion	HSV-2	CMV	HHV-8

gina, cervix หรือ perineum โดยมักมีตุ่มในบริเวณกว้างทั้ง 2 ด้าน โดยมีไข้ ปัสสาวะขัดหรือต่อมน้ำเหลืองที่ขาหนีบโตร่วมด้วย พบ extragenital lesion เช่น ตุ่มที่ต้นขา หรือก้นได้ราวร้อยละ 20 มีอาการได้นาน 2-3 สัปดาห์ ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยจาก primary infection ของ HSV-2 คือการเกิด aseptic meningitis พบราวร้อยละ 10-30 หรือการเกิด sacral radiculopathy ส่วนการติดเชื้อซ้ำมักมีอาการเฉพาะที่อวัยวะเพศอาการไม่รุนแรงและมีอาการไม่นาน อาจมีเฉพาะอาการปวดที่ก้น ขา หรือสะโพก การติดเชื้อ HSV ที่ผิวหนังหรือเยื่อบุส่วนอื่นเกิดได้ไม่บ่อย เช่น การติดเชื้อเป็นตุ่มน้ำใสเป็นกลุ่มที่ผิวหนังที่ศีรษะ คอ ไหล่ หรือที่ตาเกิด keratoconjunctivitis

- HSV encephalitis พบเป็นสาเหตุราวร้อยละ 10-20 ของ acute viral encephalitis โดยร้อยละ 95 ของ HSV encephalitis เกิดจาก HSV-1 ในเด็กอาจเกิดจากการติดเชื้อครั้งแรกแต่ในผู้ใหญ่มักเกิดจาก reactivation ผู้ป่วยจะมีไข้สูง ปวดศีรษะ ความรู้สึกตัวหรือพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง และมีอาการชักได้ โดยมีความผิดปกติที่ temporal lobe การวินิจฉัยยืนยันโดยการตรวจ HSV-DNA ในน้ำไขสันหลังโดยวิธี PCR ซึ่งมีความไวสูงในช่วง 3 วันแรกที่มีอาการ ทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยต้องให้การรักษาด้วย acyclovir นาน 21 วัน

3.2 การติดเชื้อไวรัส Varicella-Zoster (VZV)

การติดเชื้อ VZV ก่อโรคได้ 2 รูปแบบโดยการติดเชื้อครั้งแรกทำให้เกิดโรคอีสุกอีใสซึ่งมักติดเชื้อตั้งแต่เด็ก ต่อมาเมื่อมี reactivation จะเกิดโรคงูสวัด

- **อีสุกอีใส** มีระยะฟักตัวประมาณ 14 วัน หลังรับเชื้อผ่านทางเดินหายใจไวรัสจะมีการแบ่งตัวและเกิด viremiaต่อมาจึงมีตุ่มน้ำใสโดยเริ่มที่ลำตัวและกระจายไปตามแขนขา (centrifugal) โดยตุ่มขึ้นเต็มที่ภายใน 2-4 วันและตกสะเก็ดจนหมดใน 1-2 สัปดาห์ มักมีไข้ต่ำๆ ร่วมด้วย 3-5 วัน สามารถวินิจฉัยได้จากอาการทางคลินิกและลักษณะเฉพาะของผื่นที่มีตุ่มหลายระยะในเวลาเดียวกัน ทั้งที่เป็น papule, vesicle, pustule หรือ crusted แล้วโดยตุ่มเด่นตามตัวมากกว่าที่แขนขา ในผู้ใหญ่จะมีตุ่มมากกว่าในเด็กและมีภาวะแทรกซ้อนมากกว่า เช่น ปอดอักเสบ ซึ่งพบบ่อยในผู้ใหญ่หรือหญิงตั้งครรภ์ มักเกิดในวันที่ 3-5 ของโรคส่วนการเกิด encephalitis มักพบในเด็ก อาการทางระบบประสาทอื่นที่เกิดจาก VZV คือ acute cerebellar ataxia ซึ่งมักเป็นหลังผื่นขึ้นราว 3 สัปดาห์ ไม่รุนแรงและหายได้เองใน 2-4 สัปดาห์

- **งูสวัด** เกิดจาก reactivation ของเชื้อที่หลบซ่อนอยู่ใน dorsal root ganglion เกิดได้ทุกอายุ แต่พบบ่อยขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น มักมีอาการปวดนำมาก่อนรอยโรคผิวหนังราว 3-5 วันและมีอาการปวดต่อเนื่องขณะมีรอยโรคผิวหนังวินิจฉัยได้จากอาการทางคลินิกจากลักษณะเฉพาะของรอยโรคผิวหนังคือ เป็นตุ่มน้ำใสที่กระจายตาม dermatome โดยตำแหน่งที่เกิดโรคบ่อย คือ ระหว่าง T3 - L3 ในผู้ที่แข็งแรงดีมักมีจำนวนตุ่มไม่มาก ผู้ป่วยที่มี reactivation ในบริเวณที่เลี้ยงด้วยเส้นประสาท trigeminal, ophthalmic branch จะเกิด herpes zoster opthalmicus โดยจะมีตุ่มที่เปลือกตา ปลายจมูก และอาจเกิด keratitis ได้ ดังนั้นควรปรึกษาจักษุแพทย์ทุกราย ผู้ป่วยที่มี reactivation ในบริเวณที่เลี้ยงด้วย geniculate ganglion จะเกิด Ramsay-Hunt syndrome ซึ่งจะมีอาการปวดและมีตุ่มใสในรูหูส่วนนอก มี facial palsy ด้านเดียวกันและเสียการรับรสส่วนหน้า 2/3 ของลิ้น

3.3 การติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV)

มีอาการได้แตกต่างอย่างมากจากไม่มีอาการหรือเกิด mononucleosis syndrome ในคนปกติจนเกิด disseminated disease ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ส่วนใหญ่การติดเชื้อครั้งแรกในเด็กมักไม่มีอาการผิดปกติแต่ในผู้ใหญ่จะมีการตอบสนองของ T cell มากเกิด mononucleosis syndrome คล้าย EBV ซึ่งจะมีไข้ได้นาน 9-35 วัน ตรวจ CBC จะพบมีลิมโฟไซต์เด่น มักพบมากกว่าร้อยละ 50 และ เป็น atypical lymphocyte มากกว่าร้อยละ 10 CMV ต่างจาก EBV mononucleosis ที่ไม่ค่อยพบอาการเจ็บคอหรือ exudative tonsillitis

การติดเชื้อ CMV ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องมีอาการได้หลากหลายขึ้นกับโรคเดิมของผู้ป่วย โดยก่อโรคได้ในหลายอวัยวะ เช่น การเกิดปอดอักเสบซึ่งพบได้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกปลูกถ่ายอวัยวะหรือผู้ป่วยเอดส์ มักพบในผู้ป่วยที่มี CD4 < 50 เซลล์/ลบ.มม โดยมักมีอาการทางตามี CMV retinitis ร่วมด้วยและมีอาการคล้ายปอดอักเสบ *Pneumocystis jirovicii* นอกจากนั้นยังมีอาการทางสมองเกิด CMV encephalitis หรือ CMV polyradiculopathy ได้ สามารถวินิจฉัย CMV retinitis ได้จากลักษณะเฉพาะที่เห็นจาก eye ground คือ white retinal infiltration และมีเลือดออก ส่วน CMV ซึ่งก่อโรคที่อวัยวะอื่นไม่สามารถวินิจฉัยได้จากอาการทางคลินิก ต้องอาศัย

การตรวจทางพยาธิวิทยาจากเนื้อเยื่อส่วนที่มีอาการ โดยตรวจพบ basophillic intranuclear inclusions สำหรับการตรวจระดับ CMV viral load ยังไม่มีระดับ cut-off ที่แน่ชัดในการบ่งบอกการเกิด CMV disease

3.4 การติดเชื้อ Epstein-Barr Virus (EBV)

การติดเชื้อครั้งแรกตั้งแต่เด็กมักไม่มีอาการผิดปกติ ผู้ใหญ่ร้อยละ 90 มักเคยติดเชื้อ EBV มาแล้วโดยติดเชื้อผ่านทางน้ำลายเช่น การจูบ การกินอาหารร่วมกันโดยหลังรับเชื้อไวรัสจะแบ่งตัวในเซลล์เยื่อบุช่องปากและเกิด latent infection อยู่ใน B cell ผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ EBV ครั้งแรกราวร้อยละ 75 จะเกิดอาการไข้ เจ็บคอ ต่อมน้ำเหลืองโต และพบ atypical lymphocytosis เกิด infectious mononucleosis มีผื่นแบบ maculopapular ได้โดยจะพบมากขึ้นถ้าได้ยาในกลุ่ม ampilcillin อาการไข้อาจเป็นได้นาน 2-4 สัปดาห์ ตรวจเลือดอาจพบการอักเสบของตับร่วมด้วยส่วนใหญ่หายได้เอง อย่างไรก็ตามอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนเช่น meningitis หรือencephalitisได้ ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ป่วยเอดส์ทำให้เกิด oral hairy leukoplakia ผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกอาจเกิด lymphoproliferative disease ได้นอกจากนั้น EBV ยังสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งหลายชนิด ได้แก่ Burkitt lymphoma, Hodgkin disease และ anaplastic nasopharyngeal carcinoma

การวินิจฉัย โดยทั่วไปให้การวินิจฉัยได้จากอาการทางคลินิกในกรณีที่อาการไม่ชัดเจนหรือเกิดโรคที่อวัยวะภายในอื่นอาจตรวจยืนยันการติดเชื้อในกลุ่ม Herpesviridae ได้จากหลายวิธี ได้แก่

- **การดู cytopathic effect (CPE)** โดยการย้อม Wright หรือ Giemsa (Tzanck smear) จากตัวอย่างตรวจจากฐานของตุ่มน้ำซึ่งจะเห็น multinucleated giant cell หรือ intranuclear inclusion ใช้สำหรับรอยโรคที่สงสัยว่าติดเชื้อ HSV หรือ VZVการตรวจได้ผลเร็ว แต่มีความไวราวร้อยละ 60 และไม่สามารถแยก HSV จาก VZV ได้
- **การตรวจหาแอนติเจน** โดยหาไวรัสที่อยู่บนผิวเซลล์ด้วยวิธี fluorescent antibody staining มีความไวสูงราวร้อยละ 70-100 ใช้กับรอยโรคที่สงสัยการติดเชื้อ HSV หรือ VZV สำหรับ CMV อาจทำได้โดยการตรวจหา pp65 แอนติเจนบนผิวเซลล์ของเม็ดเลือดขาว
- **การเพาะเชื้อ HSV** เพาะได้ในเซลล์หลายชนิด โตเร็ว มักเห็น CPE ภายใน 4 วัน สำหรับ VZV ใช้เวลานานกว่า HSV จะเห็น CPE ราว 5-7 วัน ความไวขึ้นกับหลายปัจจัยเช่น คุณภาพและปริมาณของตัวอย่างตรวจ ระยะของโรค ลักษณะตุ่ม การส่งตัวอย่าง
- **การตรวจหา DNA** โดยวิธี PCR มีประโยชน์ในการตรวจหาไวรัสใน CSF โดยมีความไวมากกว่าการเพาะเชื้อ 3-4 เท่า
- **การตรวจหาแอนติบอดี** สำหรับการติดเชื้อ VZV มักตรวจเมื่อต้องการทราบสถานะภูมิภูมิคุ้มกันที่มีต่อไวรัสเช่น การตรวจในบุคลากรการแพทย์ที่สัมผัสผู้ติดเชื้อ VZV สำหรับ EBV ร้อยละ 90 ของผู้ป่วย infectious mononucleosis ตรวจพบ heterophile antibody โดยถือว่าผิดปกติเมื่อค่า ≥40 โดยครึ่งหนึ่งพบตั้งแต่สัปดาห์แรกของโรค โดยพบแอนติบอดีได้นาน 3 เดือน-1 ปี ในกรณีผล heterophile antibody เป็นลบ การตรวจ EBV-specific antibody จะช่วยในการวินิจฉัยได้โดยส่งตรวจแอนติบอดีต่อ viral capsid antigen ทั้ง IgM และ IgG ส่วนแอนติบอดีต่อ EBNA หรือ Epstein-Barr nuclear antigen มักตรวจพบหลังเกิดโรคไปแล้ว 1 เดือน จึงไม่ช่วยในการวินิจฉัยโรคระยะเริ่มต้น

การรักษา ผู้ที่แข็งแรงดีส่วนใหญ่มักหายได้เองเพียงรักษาตามอาการเท่านั้น แต่บางรายที่มีอาการรุนแรง อาจจำเป็นต้องรักษาด้วยยาต้านไวรัส โดยยาต้านไวรัส 2 ชนิดที่มีผลต่อเชื้อในกลุ่มนี้ ได้แก่

1. **Acyclovir** ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม nucleoside analog ยับยั้ง viral DNA polymerase สามารถยับยั้งการแบ่งตัวของ HSV, VZV และ EBV แต่ไม่มีผลต่อ CMV การให้ acyclovir รักษาการติดเชื้อจาก HSV ช่วยทำให้รอยโรคหายเร็วขึ้น ลดระยะเวลาปวดและลดการ shedding ของเชื้อได้ สำหรับ VZV ไวต่อยา acyclovir น้อยกว่าจึงต้องให้ยาในขนาดสูงกว่า สำหรับผู้ที่เป็นอีสุกอีใส การให้ยาช่วยลดจำนวนตุ่มและลดภาวะแทรกซ้อนจากโรค โดยการรักษาได้ผลดีถ้าให้ยาภายใน 24 ชม. หลังมีอาการ ควรพิจารณาให้ยารูปฉีดถ้าเป็นการติดเชื้อที่อวัยวะภายในหรือในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง เนื่องจากยารูปแบบกินดูดซึมเพียงร้อยละ 30 สำหรับยา valacyclovir ซึ่งเป็น ester form ของ acyclovir ดูดซึมดีกว่า acyclovir ราวร้อยละ 50 จึงสามารถให้ยาห่างขึ้นกว่า acyclovir ได้
2. **Ganciclovir** เป็นอนุพันธ์ของ acyclovir มีฤทธิ์ต่อ HSV, VZV และ CMV ยามีเฉพาะรูปฉีดเป็นยาหลักในการรักษา CMV ในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง ส่วนรูปแบบยากิน คือ valganciclovir ซึ่งยังมีราคาแพง ยาอื่นที่

ใช้รักษา CMV ได้ได้แก่ foscarnet และ cidofovir

III. โรคติดเชื้อหนอนพยาธิ (Parasitic Infestation)

พยาธิตัวกลม (Nematodes)

1. Intestinal Nematode Infestation

1.1 Ascariasis

- สาเหตุ เกิดจาก *Ascaris lumbricoides* ซึ่งเป็นพยาธิตัวกลมที่ใหญ่ที่สุด เกิดจากการกินไข่พยาธิที่ปนเปื้อนกับอาหาร ไข่จะฟักเป็นตัวอ่อนที่ลำไส้แล้วไชเข้าเยื่อบุลำไส้ไชไปที่ปอดแล้วไชผ่านหลอดลมก่อนจะถูกกลืนลงไปในทางเดินอาหาร โดยจะเจริญเป็นตัวเต็มวัยที่ลำไส้เล็กก่อนจะออกไข่ปนมากับอุจจาระ
- ลักษณะทางคลินิก ส่วนมากไม่มีอาการ อาจมีอาการปวดท้อง ลำไส้อุดตัน ไอ เหนื่อย อาจเกิด eosinophilic pneumonitis (Löffler's syndrome)
- การวินิจฉัย ตรวจพบไข่จากอุจจาระ (65 × 45 ไมครอน) หรือพบตัวเต็มวัยจากอุจจาระหรือออกมาทางจมูกหรือปาก อาจตรวจพบตัวอ่อนในเสมหะหรือ gastric aspirate
- การรักษา albendazole 400 มก.หรือ mebendazole 500 มก. ครั้งเดียวหรือ ivermectin 150-200 มคก./กก. ครั้งเดียว ในหญิงตั้งครรภ์ ใช้ยา pyrantel pamoate 11 มก./กก. (ไม่เกิน 1 กรัม) ครั้งเดียว

1.2 Hookworm infestation

- สาเหตุ เกิดจาก *Ancylostoma duodenale* และ *Necator americanus* เกิดจากตัวอ่อนของพยาธิไชผ่านผิวหนังเข้าสู่กระแสโลหิตไปที่ปอดแล้วไชผ่านหลอดลมก่อนจะถูกกลืนลงไปในทางเดินอาหาร โดยจะเจริญเป็นตัวเต็มวัยที่ลำไส้เล็ก ดูดเลือดจากผนังลำไส้ และออกไข่ปนมากับอุจจาระ
- ลักษณะทางคลินิก ส่วนมากไม่มีอาการ อาจมีอาการของ iron deficiency anemia และ/หรือ hypoproteinemia, skin depigmentation
- การวินิจฉัย ตรวจพบ ไข่จากอุจจาระ (60 × 40 ไมครอน)
- การรักษา albendazole 400 มก. ครั้งเดียว, mebendazole 500 มก.ครั้งเดียวหรือ pyrantel pamoate 11 มก./กก./วัน × 3 วัน

1.3 Strongyloidiasis

- สาเหตุ เกิดจาก *Strongyloides stercoralis* เกิดจากตัวอ่อนของพยาธิ (filariform lavae) ไชผ่านผิวหนังหรือเยื่อบุ เข้าสู่กระแสโลหิตไปที่ปอดแล้วไชผ่านหลอดลมก่อนจะถูกกลืนลงไปในทางเดินอาหาร โดยจะเจริญเป็นตัวเต็มวัยที่ลำไส้เล็ก แล้วไชเข้าเยื่อบุลำไส้เล็กส่วนต้นเข้าไปวางไข่ ก่อนที่จะฟักออกมาเป็น rhabditiform larvae ปนมากับอุจจาระหรืออาจกลายเป็น filariform larvae ไชผ่านผนังลำไส้หรือผิวหนังรอบทวารหนักกลับเข้าสู่ร่างกายอีกเรียกว่า autoinfection ซึ่งมักเกิดในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ
- ลักษณะทางคลินิก
  - อาการทางผิวหนัง ได้แก่ urticaria, larva currens (pathognomonic) ลักษณะเป็นรอยแดงคดเคี้ยว คัน เคลื่อนที่ได้เร็วถึงประมาณ 10 ซม./ชม.
  - อาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย น้ำหนักลด
  - Dissseminated disease อาจพบอาการของระบบประสาท ตับ ไตภาวะนี้มักพบในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของ cell-mediated immunity เช่น ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ ผู้ป่วยที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นต้น
  - ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ gram-negative bacteremia
- การวินิจฉัย ตรวจพบ eosinophilia ตรวจพบไข่จากอุจจาระได้น้อย พบ rhabditiform larvae ขนาดประมาณ 250 ไมครอนได้ร้อยละ30 ของ uncomplicated case ในผู้ป่วยติดเชื้อแพร่กระจายหรือ hyperinfection syndrome อาจพบ filariform larvae ได้ สามารถตรวจหาแอนติบอดีได้โดยใช้วิธี ELISA
- การรักษา ivermectin (200 มก./กก./วัน) × 2 วัน (drug of choice) หรือ albendazole 800 มก./วัน × 7 วัน ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแพร่กระจายควรให้ยาซ้ำหรือนานขึ้นเป็น 7-14 วัน

1.4 Enterobiasis

- สาเหตุ เกิดจาก *Enterobius vermicularis* (pinworm) พยาธิจะวางไข่ที่ทวารหนัก และสามารถติดต่อได้ในเวลาเป็นชั่วโมง โดยการกินไข่จากการปนเปื้อนโดยการเกาหรือสัมผัสบริเวณทวารหนัก เกิด autoinfection ได้
- ลักษณะทางคลินิก คันบริเวณทวารหนักโดยเฉพาะกลางคืนซึ่งเป็นเวลาที่พยาธิวางไข่
- การวินิจฉัย ตรวจพบไข่ (55 × 25 ไมครอน) โดย

วิธี scotch tape technique

- การรักษา albendazole 400 มก. หรือ mebendazole 100 มก.ครั้งเดียวหรือใช้ pyrantel pamoate 11 มก./กก. (ไม่เกิน 1 กรัม) ครั้งเดียว และให้ยาซ้ำอีก 2 สัปดาห์ และควรรักษาทุกคนในบ้าน

1.5 Trichuriasis

- สาเหตุ เกิดจาก *Trichuris trichiura* (whip worm) พยาธิตัวแก่อาศัยอยู่ในลำไส้ใหญ่ส่วน caecum พยาธิตัวเมียจะออกไข่ออกมากับอุจจาระลงสู่พื้นดินไข่จะเจริญเติบโตเป็นระยะที่มีตัวอ่อนภายในไข่ซึ่งเป็นระยะติดต่อใช้เวลาทั้งหมด 15-30 วัน หลังจากที่คนรับประทานไข่เข้าไป ไข่จะแตกเป็นตัวอ่อนที่ลำไส้เล็กและเจริญเติบโตโดยใช้ส่วนหัวและลำตัวฝังที่ผนังลำไส้ใหญ่
- ลักษณะทางคลินิก อาการปวดท้อง dysentery, chronic diarrhea อาจพบ prolapsed rectum ได้
- การวินิจฉัย ตรวจพบไข่จากอุจจาระลักษณะ barrel-shaped egg with prominent bipolar plug (50 × 22ไมครอน)
- การรักษา albendazole 400 มก. หรือ mebendazole 500 มก.ครั้งเดียว

1.6 Capillariasis

- สาเหตุ เกิดจาก *Capillaria philippinensis* จากการรับประทานปลาที่ปรุงสุกๆ ดิบๆ ซึ่งมีตัวอ่อนของพยาธิ ตัวอ่อนจะเจริญเป็นตัวเต็มวัยในลำไส้และออกไข่ปนมากับอุจจาระ ไข่สามารถฟักในลำไส้เล็กเกิดมี autoinfection ในคนได้ ถ้าไข่พยาธิถูกขับถ่ายลงน้ำ ถูกปลากินจะกลายเป็นตัวอ่อนในปลา ซึ่งถ้ามีคนหรือสัตว์อื่น เช่น นกกินปลา ลิงหรือชะนี มากิน ตัวอ่อนพยาธิก็สามารถติดต่อไปได้
- ลักษณะทางคลินิก อาการปวดท้อง watery diarrhea เกิดขึ้นช้า ๆ ถ้าพยาธิมีจำนวนมากจาก autoinfection อาจมี protein-losing enteropathy หรือ severe malabsorption และอาจเสียชีวิตได้
- การวินิจฉัย ตรวจพบไข่จากอุจจาระลักษณะ peanut-shaped (20 × 40 ไมครอน)
- การรักษา mebendazole 200 มก. วันละ 2 ครั้ง × 20 วันหรือ albendazole 200 มก. วันละ 2 ครั้ง × 10 วัน

2. Tissue Nematode Infestation

2.1 Tichinosis

- สาเหตุ เกิดจาก *Tichinella spiralis* จากการรับประทานเนื้อหมูที่ปรุงสุก ๆ ดิบ ๆ ซึ่งมีซีสต์ของ *T. spiralis larvae* ตัวอ่อนจะไชเข้าเยื่อบุลำไส้เล็กและเจริญเป็นตัวเต็มวัยในลำไส้และปล่อยตัวอ่อนใหม่ ให้ไชไปที่กล้ามเนื้อลายทางกระแสเลือดแล้วกลายเป็นซีสต์
- ลักษณะทางคลินิก อาจไม่มีอาการหรือมีอาการปวดท้อง ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน สัปดาห์ที่สองหลังได้รับพยาธิ อาจมี hypersensitivity reaction ซึ่งจะมีไข้และ hypereosinophilia อาจมีกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ปอดอักเสบ สมองอักเสบและอาจรุนแรงถึงเสียชีวิตได้ หลังจากที่พยาธิเข้าไปอยู่ในกล้ามเนื้อ จะมีอาการปวดตามกล้ามเนื้อ
- การวินิจฉัย ตรวจพบ eosinophilia, elevated muscle enzymeพบซีสต์ของพยาธิจาก muscle biopsy
- การรักษา mebendazole 200-400 มก. วันละ 3 ครั้ง × 3 วันหรือ albendazole 400 มก. วันละ 3 ครั้ง × 8-14 วัน กำจัดพยาธิในลำไส้ได้ แต่ไม่สามารถกำจัดพยาธิในกล้ามเนื้อซึ่งอาจต้องใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ถ้าอาการรุนแรง

2.2 Gnathostomiasis

- สาเหตุ เกิดจาก *Gnathostoma spinigerum* จากการรับประทานเนื้อสัตว์ (ปลาน้ำจืด ไก่ หอย หมู และ อื่น ๆ) ที่ปรุงสุก ๆ ดิบ ๆ ซึ่งมีตัวอ่อนระยะที่ 3 ของพยาธิ
- ลักษณะทางคลินิก อาจไม่มีอาการ หรือมีก้อนแดงเคลื่อนที่ได้ที่ผิวหนัง (migratory swelling) อาจมีอาการทางสมองหรืออาการของ eosinophilic meningitis หากพยาธิไชเข้าระบบประสาทส่วนกลาง
- การวินิจฉัย ตรวจพบ peripheral eosinophilia (เฉลี่ยอีโอสิโนฟิล 38%), anti-gnathostoma ด้วยวิธี ELISAและพยาธิวิทยา
- การรักษา การผ่าตัดเอาออก (definitive treatment) ยาฆ่าพยาธิมักได้ผลไม่ดี ซึ่งอาจใช้ albendazole 400 มก. วันละ 1-2 ครั้ง × 21 วันหรือ ivermectin 150-200 ไมโครกรัม/กก. ครั้งเดียว

2.3 Parastrongyliasis (Angiostrongyliasis)

- สาเหตุ เกิดจาก *Parastrongylus (Angiostrongylus)* cantonensis ซึ่งโดยธรรมชาติเป็นพยาธิของหนู ตัวอ่อนระยะที่ 1 จากหนูจะไชเข้าหอย เป็นตัวอ่อนระยะที่ 3 ซึ่งเป็นระยะติดต่อเมื่อคนหรือหนูกินโฮสต์ที่มีตัวอ่อนระยะที่ 3 ก็จะได้พยาธิตัวอ่อนเข้าไปในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กตัวอ่อนของพยาธิจะไชผ่านกระแสโลหิต ไปเจริญในสมองและเยื่อหุ้มสมองเป็นตัวอ่อนระยะที่ 4 และระยะที่ 5 และสุดท้ายเจริญเติบโตเป็นตัวแก่จึงเข้ากระแสโลหิตใหม่

• ลักษณะทางคลินิก ปวดหัว คอแข็ง

• การวินิจฉัย ตรวจพบอีโอสิโนฟิลในน้ำไขสันหลัง peripheral eosinophilia ตรวจหาแอนติเจนต่อพยาธิด้วยวิธี ELISA จากเลือดหรือน้ำไขสันหลัง

• การรักษา รักษาตามอาการ เจาะน้ำไขสันหลังออก อาจต้องใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ถ้าอาการรุนแรง

2.4 Visceral Larva Migrans

• สาเหตุ ส่วนใหญ่เกิดจากตัวอ่อนของ *Toxocara canis* ซึ่งอยู่ในลำไส้ของสุนัข หรือ *Toxocara cati* ในลำไส้ของแมวและถูกขับถ่ายออกมา ดังนั้นการติดต่อเกิดจากการกินไข่พยาธิที่ปนเปื้อนมากับดิน พยาธิจะฟักเป็นตัวอ่อนไชผ่านเยื่อบุแล้วกระจายไปอวัยวะต่าง ๆ ทางกระแสเลือด เกิดการอักเสบเป็น eosinophilic granuloma

• ลักษณะทางคลินิก อาจมีอาการไข้ ปวดเมื่อย เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ไอ ผื่น ตับม้ามโต และมีพยาธิสภาพที่ตา

• การวินิจฉัย ตรวจไม่พบไข่เนื่องจากพยาธิจะไม่สามารถโตเป็นตัวเต็มวัยในคนได้ พบมี eosinophilia ตรวจพบแอนติบอดีต่อ toxocara โดยวิธี ELISA

• การรักษา คอร์ติโคสเตียรอยด์ถ้าอาการรุนแรงในผู้ป่วยที่มี ocular disease ใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับ albendazole 800 มก. วันละ 2 ครั้ง × 5-20 วัน กำจัดพยาธิในลำไส้ได้ แต่ไม่สามารถกำจัดพยาธิในอวัยวะภายในได้

2.5 Cutaneous Larva Migrans

• สาเหตุ *Ancylostoma braziliense* หรือ Ancylostoma caninum ซึ่งเป็นพยาธิปากขอของสุนัขและแมว ติดต่อโดยการไชผ่านผิวหนังอาจเกิดจาก human hookworm หรือ *S. stercoralis* ก็ได้ (เรียกว่า larva currens)

• ลักษณะทางคลินิก รอยแดงที่ผิวหนังตามแนวที่พยาธิไช มีอาการคันมาก อาจมี vesicle หรือ bullae

• การรักษา หายเองได้ หรืออาจใช้ ivermectin (200 มคก./กก.) ครั้งเดียว หรือ albendazole 200 มก. วันละ 2 ครั้ง × 3 วัน

3. Filariasis

3.1 Lymphatic Filariasis

• สาเหตุ เกิดจาก *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayai* หรือ *Brugia timori* ยุงพาหะนำโรค ได้แก่ ยุงก้นปล่อง ยุงรำคาญ (*W. bancrofti*) หรือยุงลายเสือ (*B. malayai*) ซึ่งจะถ่ายทอดตัวอ่อนไปยังผู้ป่วย ตัวอ่อนจะเจริญเป็นตัวเต็มวัยและให้กำเนิด microfilaria เข้าสู่กระแสเลือดและอาศัยอยู่ในท่อและต่อมน้ำเหลืองและก่อให้เกิดการอักเสบ

• ลักษณะทางคลินิก อาจไม่มีอาการ, hydrocele หรืออาจมีไข้สูง, lymphatic inflammation,อาการบวมเฉพาะที่ชั่วคราวซึ่งเป็นอาการของ acute adenolymphangitis (ADL) ซึ่งอาจพัฒนาเป็นการอุดตันของระบบน้ำเหลืองกลายเป็น elephantiasis ได้

• การวินิจฉัย อาจตรวจพบ microfilaria ได้จากการเจาะเลือดตรวจ ซึ่ง microfilaria ของ W. bancrofti มักจะพบสูงสุดตอนกลางคืน (nocturnally periodic) สามารถส่งตรวจหาแอนติเจนของ *W. bancrofti* หรือ PCR ตรวจหา DNA สำหรับ *W. bancrofti* และ *B. malayi* นอกจากนี้อาจตรวจพบ eosinophilia, elevated IgE และอาจพบ antifilarial antibody

• การรักษา diethylcarbamazine ขนาด 6 มก./กก./วัน ×12 วัน (การรักษามาตรฐาน) หรืออาจให้ albendazole 400 มก. วันละ 2 ครั้ง × 21 วัน

พยาธิตัวแบน

1. พยาธิตัวตืด (Cestodes)

1.1 Taeniasis solium and Cysticercosis

• สาเหตุ เกิดจาก *Taenia solium* ซึ่งมีหมูเป็น intermediate host และคนเป็น definitive host ติดต่อได้โดยการกินเนื้อหมูที่มี cysticerci ทำให้เกิดพยาธิในลำไส้ และถ้ากินไข่ของ *T. solium* ซึ่งอาจปนเปื้อนมากับอาหาร หรือเกิดจาก autoinfection จะทำให้เกิด cysticercosis ตามอวัยวะต่างๆ

• ลักษณะทางคลินิก

• อาการระบบทางเดินอาหาร ไม่มีอาการ แต่อาจมีอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน น้ำหนักลด ท้องเสีย

• Cysticercosis พบได้บ่อยที่ สมอง ตา กล้ามเนื้อ ชั้นไขมัน อาจทำให้เกิดอาการ ปวดศีรษะ อาเจียน ชัก เดินเซ ตามัว เห็นภาพซ้อน

• การวินิจฉัย ตรวจพบไข่หรือปล้อง (proglottid) ของพยาธิในอุจจาระ การวินิจฉัย cysticerosis ใช้เกณฑ์ในการวินิจฉัยดัง **ตารางที่ 83.3**

• การรักษา การติดเชื้อในลำไส้ให้ praziquantel 10 มก./กก. ครั้งเดียว neurocysticercosis รักษาด้วย albendazole 15 มก./กก./วัน × 8-28 วัน (โดยทั่วไปให้

ตารางที่ 83.3 เกณฑ์ในการวินิจฉัย cysticercosis

Absolute criteria
• Demonstration of cysticerci by histologic or microscopic examination of biopsy material
• Visualization of the parasite in the eye by fundoscopy
• Neuroradiologic demonstration of cystic lesions containing a characteristic scolex
Major criteria
• Neuroradiologic lesions suggestive of neurocysticercosis
• Demonstration of antibodies to cysticerci in serum by enzyme-linkedimmunoelectrotransfer blot
• Resolution of intracranial cystic lesions spontaneously or after therapy with albendazole or praziquantel alone
Minor criteria
• Lesions compatible with neurocysticercosis detected by neuroimaging studies
• Clinical manifestations suggestive of neurocysticercosis
• Demonstration of antibodies to cysticerci or cysticercal antigen in CSF by ELISA
• Evidence of cysticercosis outside the CNS (e.g., cigar-shaped soft tissue calcifications)
Epidemiologic criteria
• Residence in a cysticercosis-endemic area
• Frequent travel to a cysticercosis-endemic area
• Household contact with an individual infected with Taenia solium
Definite diagnosis
• 1 absolute criterion หรือ
• Combination of 2 major criteria, 1 minor criterion, and 1 epidemiologic criterion.
Probable diagnosis
• 1 major criterion plus 2 minor criteria หรือ
• 1 major criterion plus 1 minor criterion and 1 epidemiologic criterionหรือ
• 3 minor criteria plus 1 epidemiologic criterion

400 มก. วันละ 2 ครั้ง × 21 วัน) และยากันชัก หากมีการอักเสบมากให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วย

1.2 Taeniasis saginata

• สาเหตุ เกิดจาก *Taenia saginata* ซึ่งมีวัวเป็น intermediate host และคนเป็น definitive host ติดต่อได้โดยการกินเนื้อวัวที่มี cysticerci ทำให้เกิดพยาธิในลำไส้

• ลักษณะทางคลินิก ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร น้ำหนักลด

• การวินิจฉัย ตรวจพบไข่หรือปล้อง (proglottid) ของพยาธิในอุจจาระ อาจมี eosinophilia และ IgE เพิ่มขึ้น

• การรักษา praziquantel 10 มก./กก.ครั้งเดียว

2. พยาธิใบไม้ (Trematodes)

2.1 Liver fluke (Opisthorchiasis, Fascioliasis)

• สาเหตุ *Opisthorchis viverrini, Clonochis (Opisthorchis) sinensis, Fasciola hepatica, Fasciola gigantic* เป็นต้น โดยการกินปลาน้ำจืดที่ไม่สุกซึ่งมี metacercaria ของพยาธิปนเปื้อน

• ลักษณะทางคลินิก ไม่มีอาการ หรือมีอาการปวดท้อง cholangitisท่อน้ำดีอุดตันและเป็นสาเหตุสำคัญของ cholangiocarcinoma

• การวินิจฉัย ตรวจพบไข่ของพยาธิในอุจจาระ

• การรักษา praziquantel 25 มก./กก./ครั้ง วันละ 3 ครั้ง × 1 วัน

2.2 Lung fluke (Paragonimiasis)

• สาเหตุ *Paragominus westermani* โดยการกินปูน้ำจืดที่ไม่สุกซึ่งมี metacercaria ของพยาธิปนเปื้อน

• ลักษณะทางคลินิก ไอมีเสมหะ ไปปนเลือด เลือดออกในปอด อาการของ bronchitis, bronchiectasis อาจชักได้ถ้ากระจายไปสมอง

• การวินิจฉัย ตรวจพบไข่ของพยาธิในอุจจาระ peripheral eosinophilia

- การรักษา praziquantel 25 มก./กก./ครั้ง วันละ 3 ครั้ง × 2 วัน

2.3 Intestinal fluke (Fasciolopsiasis)

- สาเหตุ *Fasciolopsis buski* โดยการกินพืชน้ำซึ่งมี metacercaria ของพยาธิปนเปื้อน
- ลักษณะทางคลินิก ไม่มีอาการ หรือมีอาการปวดท้องท้องเสีย ลำไส้อุดตัน น้ำในช่องท้อง เป็นต้น
- การวินิจฉัย ตรวจพบไข่ของพยาธิในอุจจาระ peripheral eosinophilia
- การรักษา praziquantel 25 มก./กก./ครั้ง วันละ 3 ครั้ง × 1 วัน

2.4 Blood fluke (Schistosomiasis)

- สาเหตุ
  - Intestinal species (involve mesenteric venules): *Schistosoma mansoni, S. japonicum, S. mekongi, S. intercalatum*
  - Urinary species (involve venules of lower urinary tract): *S. haematobium*
  - ติดต่อโดย infective cercaria ในน้ำไชผ่านผิวหนังที่ปกติ โดยเป็นตัวเต็มวัยและผสมพันธุ์ที่ portal vein และวางไข่ที่ venules ซึ่งไข่จะสามารถเจาะทะลุผนังของลำไส้หรือกระเพาะปัสสาวะออกมาได้
- ลักษณะทางคลินิก
  - Acute schistosomiasis (Katayama fever): serum sickness-like illness เช่น ต่อมน้ำเหลืองโต มีไข้ ตับม้ามโต และ eosinophilia
  - Chronic schistosomiasis: intestinal species มีอาการ ปวดท้อง ถ่ายอุจจาระเป็นเลือด ซีด ตับม้ามโต ascites ถ้าเป็น urinary species มีปัสสาวะเป็นเลือด มีการอุดกั้นระบบทางเดินปัสสาวะ
- การวินิจฉัย ตรวจพบไข่ของพยาธิในอุจจาระ หรือปัสสาวะ (*S. haematobium*) หรือการตรวจชิ้นเนื้อพบ eoinophilia และการตรวจหา schistosomal antibody
- การรักษา ระยะเฉียบพลันใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ หลังจากนั้นให้ praziquantel 20 มก./กก./ครั้ง วันละ 2 ครั้ง × 1 วัน (สำหรับ *S. mansoni, S. haematobium, S. intercalatum*), praziquantel 20 มก./กก./ครั้ง วันละ 3 ครั้ง × 1 วัน (สำหรับ *S. japonicum* and *S. mekongi*)

IV. โรคติดเชื้อโปรโตซัว (Protozoan Infection)

1. มาลาเรีย (Malaria)

- สาเหตุ *Plasmodium falciparum, P. vivax, P. malariae, P. ovale* และ *P. knowlesi* ติดต่อโดยถูกยุงก้นปล่อง (*Anopheles* spp.) กัดและถ่ายทอด sporozoite เข้าสู่เลือด แบ่งตัวแบบไม่อาศัยเพศในเซลล์ตับและเข้าสู่เม็ดเลือดแดงแบ่งตัวแบบไม่อาศัยเพศเปลี่ยนจาก schizont เป็น merozoite แล้วแตกตัวออกจากเม็ดเลือดแดงไปเข้าเม็ดเลือดแดงอื่น วงจรชีวิตในเม็ดเลือดแดงใช้เวลาประมาณ 48 ชม. สำหรับ *P. malariae* มีวงจรชีวิตในเม็ดเลือดแดง 72 ชม. และสำหรับ *P. knowlesi* มีวงจรชีวิตในเม็ดเลือดแดง 24 ชม.
- ลักษณะทางคลินิก ไข้สูง หนาวสั่น ตับม้ามโต ตา

ตารางที่ 83.4 เกณฑ์องค์การอนามัยโลก ค.ศ. 2010 ของ severe malaria

Clinical manifestation:	*Laboratory test:*
• impaired consciousness or unrousable coma	• hypoglycaemia (blood glucose < 2.2 mmol/l or < 40 mg/dl)
• prostration, i.e. generalized weakness so that thepatient is unable walk or sit up without assistance	• metabolic acidosis (plasma bicarbonate < 15 mmol/l)
• failure to feed	• severe normocytic anaemia (Hb < 5 g/dl, packed cell volume < 15%)
• multiple convulsions - more than two episodes in 24 h	• haemoglobinuria
• deep breathing, respiratory distress (acidotic breathing)	• hyperparasitaemia (> 2%/100,000/µl in low intensity transmission areas or > 5% or 250,000/µl in areas of high stable malaria transmission intensity)
• circulatory collapse or shock, systolic bloodpressure < 70 mm Hg in adults and < 50 mm Hg in children	• hyperlactataemia (lactate > 5 mmol/l)
• clinical jaundice plus evidence of other vital organdysfunction	• renal impairment (serum creatinine > 265 µmol/l).
• haemoglobinuria	
• abnormal spontaneous bleeding	
• pulmonary oedema (radiological)	

เหลือง ตัวเหลือง ซีด สำหรับ *P. falciparum* อาจเกิด severe malaria ได้ซึ่งมีเกณฑ์ใน **ตารางที่ 83.4**

- การวินิจฉัย ตรวจพบเชื้อมาลาเรียจากเลือดโดยวิธี thick film และ thin film นอกจากนี้ยังมีการตรวจ PCR และการตรวจหา antigen และ enzyme ที่จำเพาะต่อมาลาเรียลักษณะเชื้อมาลาเรียแต่ละชนิดแยกไว้ใน **ตารางที่ 83.5**
- การรักษา แสดงใน**ตารางที่ 83.6**

2. Toxoplasmosis

- สาเหตุ *Toxoplasma gondii* ซึ่งเป็น intracellular parasite ติดต่อโดยการรับประทานอาหารหรือดินที่ปนเปื้อน oocyst ของเชื้อหรือรับประทานเนื้อสัตว์ที่มี oocyst ปนอยู่
- ลักษณะทางคลินิก

- ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติมักไม่มีอาการ อาจมีต่อมน้ำเหลืองโต ไข้ ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามตัว

- ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องเช่นผู้ป่วยเอดส์มักมีอาการทางสมองเป็นสมองอักเสบฝีหรือก้อนในสมองจะมีอาการไข้ ปวดศีรษะ ชักหรืออาจมีอาการปอดลักษณะคล้ายกับ pneumocystis pneumonia

- การวินิจฉัย

- Acute toxoplasmosis ตรวจพบ tachyzoite ในเนื้อเยื่อหรือพบทั้ง IgG และ IgM ต่อ *T. gondii* antibody ในเลือด

- ในผู้ป่วยเอดส์อาศัยลักษณะทางคลินิก CT, MRI และ IgG ต่อ *T. gondii* ให้ผลบวก

- การรักษา อาจให้ยาสูตรใดสูตรหนึ่งดังนี้

- Pyrimethamine (200 มก. loading ตามด้วย 50-75 มก./วัน) และ sulfadiazine (4-6 กรัม/วัน แบ่งให้ 4 เวลา) ร่วมกับ leucoverin (10-20 มก./วัน)

- TMP-SMX 10/50 มก./กก./วัน รับประทานหรือฉีดแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง × 30 วัน

- Pyrimethamine (75 มก./วัน) และ clindamycin 600 มก.รับประทานหรือฉีดทุก 6 ชม.รักษาประมาณ 4-6 สัปดาห์หรือนานกว่า จนกว่าพยาธิสภาพดีขึ้นชัดเจน

- ให้ chronic suppressive therapy ด้วย pyrimethamine (25-50มก./วัน) และ sulfadiazine (2-4 กรัม/วัน แบ่งให้ 4 เวลา) ร่วมกับ leucoverin (10-25 มก./วัน) หรือให้ pyrimethamine (25-50 มก./วัน) และ clindamycin 300-450 มก. ทุก 6 ชม. ร่วมกับ leucoverin (10-15 มก./วัน)

3. โรคติดเชื้ออะมีบา (Amebiasis)

- สาเหตุ Entamoeba histolytica ติดต่อโดยการรับประทานอาหารที่ปนเปื้อน cyst ของเชื้อดังกล่าว

ตารางที่ 83.5 ลักษณะของเชื้อ *Plasmodium* spp.

Findings	*P. falciparum*	*P. vivax*	*P. ovale*	*P. malariae**
Only early forms present in peripheral blood	Yes	No	No	No
Multiply-infected RBC	Often	Occasionally	Rare	Rare
Age of infected RBC	RBC of all ages	Young RBC	Young RBC	Old RBC
Size if infected RBC	Normal/small	large	large	normal
Stage of parasites	Mostly ring form	All stages	All stages	All stages
Schüffner dots	No	Yes	Yes	No
Maurer's dots	Yes	No	No	No
Number of merozoites/ schizont	16-31	12-24	8-14	6-12
Gametocyte	Banana-shaped	Round or oval	Round or oval	Round or oval
Other features	Cells have thin cytoplasm, 1 or 2 chromatin dots, and applique forms	Late trophozoites develop pleomorphic cytoplasm	Infected RBCs become oval with tufted edges	Bandlike trophozoites, Rosette-shaped schizonts

**P. knowlesi* ลักษณะจะเหมือนกับ *P. malariae* แยกได้ยาก

ตารางที่ 83.6 การรักษามาลาเรีย

Uncomplicated falciparum malaria or mixed infection with parasitemia < 5%	1. Artesunate 4 มก./กก. วันละครั้ง × 3 วัน ร่วมกับ mefloquine 25 มก./กก. โดยให้ 15 มก./กก. ในวันที่ 2 และ 10 มก./กก. ในวันที่ 3 2. Artemether-lumefantrine (20/120 มก.): 4 เม็ดวันละ 2 ครั้ง × วัน (ในผู้ใหญ่ที่นน. > 34 กก.) ทันทีหลังอาหาร 3. Artesunate 4 มก./กก. วันละครั้ง ร่วมกับ amodiaquine 10 มก./กก. วันละครั้ง × 3 วัน 4. Artesunate 4 มก./กก. วันละครั้ง × 3 วัน ร่วมกับ sulfadoxine/pyrimethamine 25/1.25 มก./กก. ครั้งเดียวในวันแรก 5. Dihydroartemisinin 4 มก./กก.วันละครั้ง ร่วมกับ piperaquine 18 มก./กก. วันละครั้ง × 3 วัน 6. Artesunate 2 มก./กก.วันละครั้ง × 7 วัน ร่วมกับ - Tetracycline 4 มก./กก.วันละ 4 ครั้ง × 7 วัน หรือ - Doxycycline 3.5 มก./กก.วันละครั้ง × 7 วัน หรือ - Clindamycin 10 มก./กก.วันละ 2 ครั้ง × 7 วัน 7. Quinine 10 มก./กก.วันละ 3ครั้ง × 7 วัน ร่วมกับ - Tetracycline 4 มก./กก.วันละ 4 ครั้ง × 7 วัน หรือ - Doxycycline 3.5 มก./กก.วันละครั้ง × 7 วัน หรือ - Clindamycin 10 มก./กก.วันละ 2 ครั้ง × 7 วัน *หญิงตั้งครรภ์ไตรมาสแรก:* Quinine+clindamycin × 7 วัน (first line) หรือ artesunate+clindamycin × 7 วัน (second line) *หญิงตั้งครรภ์ไตรมาสที่สองและสาม:* Artesunate+clindamycin × 7 วัน หรือ quinine+clindamycin × 7 วัน *หญิงให้นมบุตร:* ใช้สูตรที่ไม่มี primaquine และ tetracycline
Severe malaria or uncomplicated falciparum malaria with parasitemia > 5%	1. IV/IM Artesunate 2.4 มก./กก.ที่ชั่วโมงที่ 0, 12 และ 24 ในวันแรก ต่อด้วย 2.4 มก. วันละครั้ง (ยา artesunate ละลายใน 5% $NaHCO_3$ แล้วผสมใน 5% DW 5 มล.ฉีด IV ช้าๆ หรือ IM 2. IV/IM Quinine 20 มก./กก. loading ใน 4 ชม. ต่อด้วย 10 มก./กก.ทุก 8 ชม. (ยา quinine ผสมใน NSS หรือ 5% DW ห้ามบริหารยาเร็วกว่า 5 มก./กก./ชม. - เมื่ออาการดีขึ้นสามารถเปลี่ยนเป็นยากินตามข้างต้นได้ - เพิ่มยาตัวที่ 2 เหมือนข้างบน คือ - Doxycycline once daily เมื่ออาการดีขึ้น - Clindamycin ในเด็กและหญิงตั้งครรภ์ - Mefloquine ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาท
Non-falciparum malaria	Chloroquine phosphate (1 เม็ด [salt] 250 มก. มียา [base] 155.3 มก.) Oral chloroquine รวม 25 มก.(base)/กก.โดย - แบ่งให้ 10 มก. (base)/กก. ต่อด้วย 5 มก. (base)/กก. ที่ชั่วโมงที่ 6, 24 และ 48 หรือ - แบ่งให้ 10 มก. (base)/กก. วันแรก, 10 มก. (base)/กก. วันที่สอง, 5 มก. (base)/กก. วันที่สาม *P. vivax* ให้ primaquine 0.5 มก. (base)/กก./วัน × 14 วัน (ห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์และผู้ป่วย severe G-6-PD deficiency) ในผู้ป่วยที่มี mild G-6-PD deficiency ให้ primaquine 0.75 มก./กก. สัปดาห์ละครั้ง × 8 สัปดาห์ *P. ovale* รักษาเหมือน *P. vivax* *P. malariae* รักษาเหมือน *P. vivax* แต่ไม่ต้องให้ primaquine

- ลักษณะทางคลินิก
  - ไม่มีอาการ พบได้ประมาณร้อยละ 90
  - ลำไส้อักเสบ พบได้ร้อยละ 10 ของในผู้ได้รับ cyst โดยเกิดใน 2-6 สัปดาห์ มีอาการไข้ ปวดบิดท้อง ถ่ายเหลวเป็นมูกเลือด น้ำหนักลด อาจเกิดเป็น megacolon ถ้ารุนแรง
  - อาการนอกลำไส้ที่พบบ่อยคือ ฝีในตับ จะมีอาการไข้ ค่อยเป็นค่อยไป กดเจ็บใต้ชายโครงขวา มักเป็นฝีหัวเดียว
- การวินิจฉัย ตรวจพบ trophozoite ในอุจจาระหรือในหนองจากตับ ตรวจพบแอนติบอดีหรือแอนติเจนต่อ *E. histolytica*
- การรักษา
- Metronidazole 750 มก. วันละ 3 ครั้ง × 7-10 วัน
- กำจัด cyst ด้วย paramomycin 500 มก. วันละ 3 ครั้ง × 10 วันหรือ iodoquinone 650 มก. วันละ 3 ครั้ง × 20 วัน

4. โรคติดเชื้อโปรโตซัวในลำไส้ (Intestinal Protozoa)

1. **Giardiasis** เกิดจากเชื้อ *Giardia lamblia* ติดต่อโดย fecal-oral route โดยการกินอาหารหรือน้ำที่มี Giardia cyst ปนเปื้อน ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการหรืออาจมีอาการท้องเสียมากกว่า 1 สัปดาห์ ท้องอืด ปวดท้อง คลื่นไส้อาเจียน malabsorption ถ้าเป็นมากอาจเกิดอาการ hypogammaglobulinemia วินิจฉัยโดยพบ *G. lamblia* trophozoite หรือ cyst ในอุจจาระ รักษาโดยให้ metronidazole 750 มก. วันละ 3 ครั้ง × 5 วัน

2. **Isosporiasis** เกิดจากเชื้อ *Isospora belli* ติดต่อโดยการกินอาหารหรือน้ำที่มี oocysts ปนเปื้อน ผู้ป่วยมีอาการท้องเสียเป็นน้ำปริมาณมาก ปวดบิดท้อง คลื่นไส้อาเจียน วินิจฉัยโดยพบ *I. belli* oocyst ในอุจจาระโดย wet smear และ modified AFB รักษาโดยให้ cotrimoxazole 2 เม็ด วันละ 4 ครั้ง × 10 วันในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติ อาจหายเองได้ใน 1-2 สัปดาห์

3. **Cyclosporiasis** เกิดจากเชื้อ *Cyclospora cayetanensis* ติดต่อโดยการกินอาหารหรือน้ำที่มี oocysts ปนเปื้อนเป็นสาเหตุสำคัญของ traveler diarrhea ผู้ป่วยมีไข้ อาการท้องเสียเป็นน้ำ ปวดบิดท้อง เป็น ๆ หาย ๆ วินิจฉัยโดยพบ *C. cayetanensis* oocyst ในอุจจาระโดย wet smear และ modified AFB รักษาโดยให้ cotrimoxazole 2 เม็ด วันละ 4 ครั้ง × 10 วัน

4. **Cryptosporidiasis** เกิดจากเชื้อ *Cryptpsporidium parvum* ติดต่อโดยการบริโภคน้ำที่มี oocyst ปนเปื้อน ผู้ป่วยมีอาการท้องเสียเป็นน้ำปริมาณมาก อาจถึง 20 ลิตรต่อวัน อาจมี acalculous cholecystitis, sclerosing cholangitisเป็นสาเหตุหนึ่งของ chronic diarrhea ในผู้ป่วย AIDS วินิจฉัยโดยพบ *C. parvum* oocyst ในอุจจาระโดย wet smear และ modified AFB ไม่มีการรักษาที่ได้ผลดีในผู้ป่วย AIDS รักษาโดยให้ยาต้านไวรัส

5. **Microsporidiasis** เกิดจากเชื้อ Microaporidia ได้แก่ *Enterocytozoon bieneusi* หรือ *Encephalitozoon (Septata) intestinalis* เป็นสาเหตุหนึ่งของ chronic diarrhea ในผู้ป่วย AIDS วินิจฉัยโดยพบ oocyst ของเชื้อโดยวิธี modified trichrome, IFA หรือ electron microscope ในอุจจาระ ในผู้ป่วย AIDS รักษาโดยให้ ยาต้านไวรัสถ้าเป็น *Encephalitozoon* spp. อาจรักษาโดยให้ albendazole 400 มก. วันละ 2 ครั้ง × 2-4 สัปดาห์

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Sexton DJ, Walker DH. Spotted fever group rickettsioses. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, & Practices. 2nd ed. Churchill Livingstone; 2004:539-45.
2. Thielman NM, Crump JA, Guerrant RL.Enteric fever and other causes of Abdominal Symptoms with fever. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Churchill Livingstone; 2010:1399-412.
3. โรคเมลิออยโดสิส. ใน: เพลินจันทร์ เชษฐ์โชติศักดิ์, บรรณาธิการ. กรุงเทพฯ: บริษัทโฮลิสติกพับลิชชิ่ง จำกัด; 2547.
4. ยุพิน ศุพุทธมงคล. โรคเลปโตสไปโรสิส. ใน: วันชัย วนะชิวนาวิน, สุทิน ศรีอัษฎาพร, วันชัย เดชสมฤทธิ์ฤทัย, บรรณาธิการ. ตำราอายุรศาสตร์ โรคตามระบบ 1. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์หมอ; 2552:919-31.
5. ไข้หวัดใหญ่/ไข้หวัดนก. ใน: ภาวพันธ์ ภัทรโกศล, ประเสริฐ เอื้อวรากุล, บรรณาธิการ. สมาคมไวรัสวิทยา, 2549.
6. ไข้เลือดออกเด็งกี่. ใน: ศุขธิดา อุบล, จันทพงษ์ วะสี, บรรณาธิการ. สมาคมไวรัสวิทยา; 2549.
7. กรมควบคุมโรค สำนักโรคติดต่อนำโดยแมลง กระทรวงสาธารณสุข. สถานการณ์โรคไข้เลือดออกและไข้ปวดข้อยุงลายในประเทศไทย.
8. Japanese Encephalitis Vaccines Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR

2010; 59: R1-R27.

9. แนวทางเวชปฏิบัติโรคพิษสุนัขบ้า ปี 2547. สำนักโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรคกระทรวงสาธารณสุข.

10. ภิญโญ รัตนาอัมพวัลย์, เมธี ชยะกุลคีรี. ไข้เฉียบพลันและโรคติดเชื้อเขตร้อนที่พบบ่อย. ใน: วันชัย วนะชิวนาวิน, สุทิน ศรีอัษฎาพร, วันชัย เดชสมฤทธิ์ฤทัย, บรรณาธิการ. ตำราอายุรศาสตร์ โรคตามระบบ 1. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์หมอ; 2552:411-438.

11. ยุพิน ศุพุทธมงคล. โรคติดเชื้อโปรโตซัวที่พบบ่อย. ใน: วันชัย วนะชิวนาวิน, สุทิน ศรีอัษฎาพร, วันชัย เดชสมฤทธิ์ฤทัย, บรรณาธิการ. ตำราอายุรศาสตร์ โรคตามระบบ 1. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์หมอ; 2552:697-718.

12. ยุพิน ศุพุทธมงคล. โรคติดเชื้อหนอนพยาธิที่พบบ่อย. ใน: วันชัย วนะชิวนาวิน, สุทิน ศรีอัษฎาพร, วันชัย เดชสมฤทธิ์ฤทัย, บรรณาธิการ. ตำราอายุรศาสตร์ โรคตามระบบ 1. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์หมอ; 2552:719-52.

13. Garcia HH, Evans CA, Nash TE, Takayanagui OM, White AC Jr, Botero D, et al. Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. Clin Microbiol Rev 2002;15:747-56.

14. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Geneva: WHO; 2010.

84 Central Nervous System Infection

ภิญโญ รัตนาอัมพวัลย์

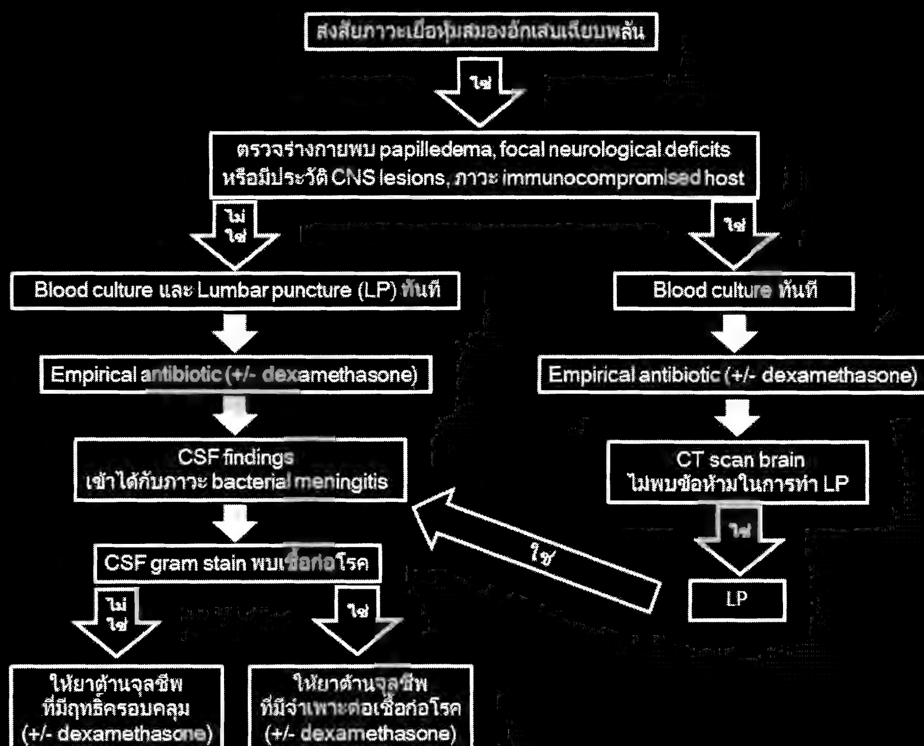
เยื่อหุ้มสมองอักเสบเฉียบพลัน (Meningitis)

คือ ภาวะที่มีการอักเสบของเยื่อหุ้มสมอง ผู้ป่วยมักมีไข้ ปวดศีรษะ คอแข็ง ซึมลง เกิดได้จากหลายสาเหตุทั้งโรคติดเชื้อและโรคไม่ติดเชื้อ แต่สาเหตุที่สำคัญคือ การติดเชื้อแบคทีเรีย แนวทางการดูแลผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบเฉียบพลันแสดงใน **ภาพที่ 84.1**

ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการประเมินว่ามีข้อห้ามของการเจาะตรวจน้ำไขสันหลังหรือไม่ หากไม่มีควรรีบเพาะเชื้อในเลือดและเจาะหลังทันทีและให้ยาที่มีฤทธิ์ครอบคลุมจุลชีพก่อโรค ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการเจาะหลัง เช่น ตรวจร่างกายพบ papilledema ระดับความรู้สึกตัวลดลงมาก แขนขาอ่อนแรง มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง มีประวัติ space occupying lesion ในสมองมาก่อน รวมถึงประวัติชัก ควรเพาะเชื้อในเลือดร่วมกับให้ยาที่มีฤทธิ์ครอบคลุมจุลชีพก่อโรคก่อนส่งผู้ป่วยไปตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองเพื่อดูว่ามีข้อห้ามในการเจาะตรวจน้ำไขสันหลังหรือไม่ หากไม่มีจึงทำการเจาะตรวจน้ำไขสันหลังต่อไป

เมื่อทราบผลตรวจน้ำไขสันหลังแล้วจึงพิจารณาเลือกยาต้านจุลชีพให้เหมาะสมตามชนิดจุลชีพก่อโรคโดยอาศัยผลย้อมแกรมของน้ำไขสันหลังและผลเพาะเชื้อ (**ตารางที่ 84.1**) กรณีที่ไม่ทราบชนิดของจุลชีพก่อโรคแนะนำให้เลือกยาที่ครอบคลุมจุลชีพทุกชนิดที่เป็นไปได้โดยพิจารณาจากโรคประจำตัวของผู้ป่วยรวมถึงประวัติการใช้ยาต้านจุลชีพในอดีต โดยยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม (**ตารางที่ 84.2**)[2]

การให้คอร์ติโคสเตียรอยด์[3,4] มีประโยชน์เฉพาะในประเทศที่มีเศรษฐานะดีแต่กลับไม่พบประโยชน์ในประเทศที่มีเศรษฐานะไม่ดี โดยพบว่าช่วยลดภาวะหูหนวกและความพิการได้ และสามารถลดอัตราตายได้ในกรณีเกิดจากเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ดังนั้น



ภาพที่ 84.1 แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่เยื่อหุ้มสมองอักเสบเฉียบพลัน (ดัดแปลงจาก IDSA Practice guidelines for the management of bacterial meningitis)[1]

ตารางที่ 84.1 จุลชีพก่อโรคที่เป็นไปได้ และยาต้านจุลชีพที่แนะนำตามลักษณะของผู้ป่วย

ลักษณะผู้ป่วย	เชื้อจุลชีพก่อโรคที่สำคัญ	ยาต้านจุลชีพแนะนำ
ผู้ป่วยที่ไม่มีโรคประจำตัว อายุระหว่าง 16-50 ปี	*Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis*	3rd Ceph (เช่น ceftriaxone) +/- vancomycin*
ผู้ป่วยที่ไม่มีโรคประจำตัว อายุมากกว่า 50 ปี	*S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes, S. agalactiae*, aerobic gram-negative bacilli (GNB)	Ampicillin + 3rd Ceph (เช่น ceftriaxone) +/- vancomycin*
ผู้ป่วยหญิงมีครรภ์หรือดื่มสุราเรื้อรัง	อาจเกิดจาก *L. monocytogenes*	Ampicillin + 3rd Ceph (เช่น ceftriaxone) +/- vancomycin*
ผู้ป่วยได้รับสเตียรอยด์หรือยากดภูมิ	อาจเกิดจาก *L. monocytogenes*, aerobic GNB	Ampicillin + 3rd Ceph (เช่น ceftriaxone) +/- vancomycin*
ผู้ป่วย post-trauma recurrent meningitis	*S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae*	3rd Ceph (เช่น ceftriaxone) + vancomycin
ผู้ป่วย post-basilar skull fracture	*S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae S. pyogenes*	3rd Ceph (เช่น ceftriaxone) +/- vancomycin*
ผู้ป่วยมีประวัติผ่าตัดทางสมองที่มีการใส่ drain น้ำไขสันหลัง	อาจเกิดจาก MRSA, Coagulase negative -staphylococci, aerobic GNB ในรพ. เช่น *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii*	Cefepime หรือ ceftazidime หรือ meropenem + vancomycin
ผู้ป่วยมีประวัติสัมผัสหมูดิบหรือหูดิบ	อาจเกิดจาก *S. suis*	PGS + 3rd Ceph (เช่น ceftriaxone) +/- vancomycin*

* เนื่องจากอุบัติการณ์ของ Penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) ในประเทศไทยยังค่อนข้างต่ำ จึงแนะนำให้เพิ่ม vancomycin เฉพาะในรายที่มีความเสี่ยงของ PRSP

ตารางที่ 84.2 ยาต้านจุลชีพแนะนำในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีการติดเชื้อที่เยื่อหุ้มสมองจำแนกตามจุลชีพก่อโรค

จุลชีพก่อโรค	ยาต้านจุลชีพแนะนำ	ยาต้านจุลชีพทางเลือก
Streptococcus pneumoniae	3rd Ceph (เช่น ceftriaxone) +/- vancomycin	Meropenem, fluoroquinolone (เช่น moxifloxacin)
Neisseria meningitides	3rd Ceph (เช่น ceftriaxone)	PGS, ampicillin, fluoroquinolone
Listeria monocytogenes	Ampicillin หรือ PGS	Co-trimoxazole, meropenem
Streptococcus agalactiae	Ampicillin หรือ PGS	3rd Ceph (เช่น ceftriaxone)
Haemophillus influenzae	3rd Ceph (เช่น ceftriaxone)	Cefepime, meropenem, fluoroquinolones
Escherichia coli	3rd Ceph (เช่น ceftriaxone)	Cefepime, meropenem, fluoroquinolones

สำหรับประเทศไทยการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ควรพิจารณาเป็นรายๆไป หากจะใช้ ควรให้ 15-20 นาทีก่อนเริ่มยาต้านจุลชีพ ด้วย dexamethasone 0.15 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชม. 2-4 วัน

บทความนี้จะกล่าวถึงภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียที่สำคัญ 2 ชนิด คือ *Streptococcus suis* และ *Neisseria meningitidis*

Streptococcus suis[5]

เชื้อก่อโรค เป็นเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมบวกตัวกลมเรียงตัวเป็นคู่ แต่อาจพบเป็นสายสั้นๆ หรือตัวเดี่ยวๆ จัดอยู่ในกลุ่ม alpha-streptococci สามารถแบ่งได้ 35 serotype (แต่ปัจจุบันพบว่า serotype 32 และ 34 นั้นเป็นเชื้อ *Streptococcus orisratti*) โดย serotype ที่พบมากที่สุดในมนุษย์คือ 2 และพบ 5, 14 และ 24 บ้างประปราย

กลุ่มเสี่ยง ผู้มีประวัติสัมผัสหมูดิบเนื่องจากรังโรคที่สำคัญคือหมูเลี้ยง โดยหมูจะมีอาการป่วยหรือไม่ก็ได้ เชื้ออาศัยที่ทางเดินหายใจส่วนบนรวมถึงอวัยวะเพศและทางเดินอาหารของหมู สามารถพบเชื้อในม้า สุนัข และแมวอีกด้วย

การติดต่อ มนุษย์ติดต่อโรคจากหมูโดย droplet transmission หรือการรับประทานหรือสัมผัสเนื้อหมูดิบ สำหรับการติดต่อจากคนสู่คนอาจเกิดได้หากมีการสัมผัสกันอย่างใกล้ชิดเป็นระยะเวลานาน

อาการและอาการแสดง ไข้เฉียบพลันร่วมกับอาการแสดงของการติดเชื้อที่ตำแหน่งต่างๆ โดย 2 ใน 3 จะมาด้วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบ รองลงมา คือ septicemia และ septic shock การติดเชื้อที่ตำแหน่งอื่นๆ เช่น arthritis, endocarditis, pneumonia, peritonitis พบได้ไม่บ่อย อาการแสดงที่สำคัญอื่นๆ ได้แก่ subcutaneous hemorrhage พบได้ถึงร้อยละ 93 ในผู้ป่วย septic shock และ labyrinthitis (ทำให้เกิด sensorineural hearing loss) พบได้ถึงร้อยละ 73 ในผู้ป่วยที่รอดชีวิต[6]

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ใช้การย้อมแกรมและการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจ เช่น เลือด น้ำไขสันหลัง

การรักษา เชื้อไวต่อ penicillin, ceftriaxone และ vancomycin แต่มักดื้อ tetracycline, erythromycin และ chloramphenicol แนวทางการรักษามีดังนี้

- **ผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง**
  - Penicillin G sodium 4 ล้านยูนิตฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 6 ชม. อย่างน้อย 14 วัน หรือ
  - Ceftriaxone 2 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 12 ชม. อย่างน้อย 14 วัน
- ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง แนะนำให้ใช้ PGS 4 ล้านยูนิตฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชม. ร่วมกับ
  - Ceftriaxone 2 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 12 ชม. หรือ
  - Gentamycin 240 มก. หยดเข้าหลอดเลือดดำวันละครั้ง หรือ
  - Ampicillin 6 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 6 ชม.

การป้องกัน หลีกเลี่ยงการบริโภคหมูดิบ สวมถุงมือเวลาสัมผัสเนื้อหมูหรือปรุงอาหารจากเนื้อหมู ควบคุมและกำจัดซากหมูที่ป่วยตาย ปรับปรุงและดูแลสถานที่ใช้ในการเลี้ยงหมูให้ถูกสุขลักษณะ วัคซีนป้องกันโรคยังอยู่ในการทดลอง

Neisseria meningitidis

เชื้อก่อโรค เป็นแบคทีเรียแกรมลบทรงกลมเรียงตัวกันเป็นคู่คล้ายเมล็ดกาแฟ กว่าร้อยละ 90 ของเชื้อที่ก่อโรคในมนุษย์เกิดจากซีโรกรุ๊ป A, B, C, W135 และ Y ในประเทศไทยส่วนใหญ่จะเป็นซีโรกรุ๊ป B อยู่ที่ร้อยละ 40-56 รองลงมาคือซีโรกรุ๊ป A ร้อยละ 10-30 ส่วนแถบอื่นๆดังแสดงใน **ตารางที่ 84.3**

กลุ่มเสี่ยง ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค ได้แก่

- ตรวจพบเชื้อในลำคอหรือเป็นพาหะ
- สูบบุหรี่
- ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น complement deficiency, antibody deficiency, abnormal opsonization
- อยู่รวมกันในที่แออัดและอากาศถ่ายเทไม่สะดวก เช่น ชุมชนแออัด, ค่ายผู้อพยพ, นักศึกษาในหอพัก, สถานรับเลี้ยงเด็ก, สถานที่ประกอบพิธีฮัจจ์
- เศรษฐานะต่ำ

การติดต่อ ติดต่อทาง droplets โดยบุคคลที่ได้รับเชื้อเข้าไปอาจเป็นเพียงพาหะ หรืออาจก่อโรคขึ้นก็ได้ โดยระยะฟักตัวมักอยู่ในช่วง 2-10 วัน

อาการและอาการแสดง ผู้ป่วยอาจมีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ และอาจมีการติดเชื้อที่ตำแหน่งอื่นๆ เช่น ปอด กระดูก เป็นต้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญ

- *การย้อมสีแกรม* ทำได้ง่ายแต่ความไวต่ำ จะพบแบคทีเรียแกรมลบเรียงตัวกันเป็นคู่อยู่ภายในเม็ดเลือดขาว
- *การเพาะเชื้อ* ความไวต่ำคือ เพาะเชื้อจากเลือดได้เพียงร้อยละ 50 และจากน้ำไขสันหลังร้อยละ 40
- *Latex agglutination* จากน้ำไขสันหลัง มีความจำเพาะสูง แต่ความไวต่ำมาก
- *ELISA* จากเลือด มักใช้ตรวจหาภูมิคุ้มกันภายหลังการฉีดวัคซีนมากกว่า
- *Polymerase chain reaction (PCR)* จากน้ำ

ตารางที่ 84.3 ซีโรกรุ๊ปที่ก่อโรคและท้องถิ่นที่เกิดโรค[7]

ท้องถิ่นที่เกิดโรค	ซีโรกรุ๊ป
ประเทศไทย	B และ A
ทวีปยุโรปและอเมริกา	B และ C
ทวีปเอเชียและแอฟริกา	A และ C
แถบการทำพิธีฮัจจ์	W-135
แถบอิสราเอลและสวีเดน	Y

ไขสันหลัง มักใช้ในงานวิจัย

การรักษา ยาต้านจุลชีพอย่างน้อย 7 วันโดยแนะนำให้เลือกยา ดังนี้

- *ยาต้านจุลชีพที่แนะนำ* Ceftriaxone 2 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 12 ชม.
- *ยาต้านจุลชีพลำดับรอง* Penicillin G sodium 4 ล้านยูนิต ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 4 ชม. หรือ moxifloxacin 400 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำวันละครั้ง
- หากผู้ป่วยรักษาด้วย PGS เมื่อจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลอาจตรวจพบเชื้ออยู่ในลำคอ ควรให้ยาเพื่อกำจัดเชื้อในลำคอก่อนกลับบ้านเพื่อลดการแพร่กระจายเชื้อสู่ชุมชน

การให้ยาต้านจุลชีพป้องกันภายหลังสัมผัสผู้ป่วย แนะนำในกรณีดังต่อไปนี้[8]

- สมาชิกในครอบครัวหรืออาศัยร่วมห้องกับผู้ป่วย
- บุคคลที่สัมผัสละอองฝอยน้ำลายของผู้ป่วย เช่น เป่าปากช่วยชีวิต ใส่ท่อช่วยหายใจหรือดูดเสมหะ
- นักท่องเที่ยวในกรณีที่นั่งติดกับผู้ป่วยบนเครื่องบินอย่างน้อย 8 ชม.

การให้ยาควรให้ภายใน 24 ชม.แรกนับตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มเกิดอาการ ส่วนการให้ภายหลังจาก 14 วันไปแล้วไม่มีประโยชน์ แนะนำยาดังต่อไปนี้

- Ciprofloxacin 500 มก. กินครั้งเดียว ห้ามใช้ในเด็กอายุ < 8 ปี และสตรีมีครรภ์
- Ceftriaxone 250 มก. ฉีดเข้ากล้ามหากอายุ > 15 ปี และ 125 มก. ฉีดเข้ากล้ามถ้าอายุ < 15 ปี
- Rifampicin 600 มก. กิน ทุก 12 ชม. 4 ครั้ง ห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์
- Azithromycin 500 มก. กินครั้งเดียว[9]

วัคซีนและการป้องกันโรค[10] ปัจจุบันมีวัคซีน 2 ชนิดในประเทศไทย คือ

- **Quadrivalent polysaccharide vaccine หรือ menomune (MPSV4)** ครอบคลุม 4 สายพันธุ์คือ คือ A,C,Y,W-135 สามารถฉีดได้ในช่วงอายุ 2 ปีขึ้นไป
- **Quadrivalent n conjugate vaccine หรือ menactra (MCV4)** ครอบคลุม 4 สายพันธุ์คือ A,C,Y,W-135 และกระตุ้นภูมิได้ดีกว่า สามารถฉีดได้ในช่วงอายุ 11-55 ปี

อย่างไรก็ดีเนื่องจากสายพันธุ์หลักที่ก่อโรคในประเทศไทยคือ สายพันธุ์ B ซึ่งไม่มีในวัคซีน วัคซีนจึงมีที่ใช้ในกลุ่มนักท่องเที่ยวที่จะเดินทางไปในเขตระบาดเท่านั้น

ภาวะสมองอักเสบ (Encephalitis)

คือ ภาวะที่มีการอักเสบของเนื้อสมอง ในรายที่ไม่รุนแรงอาจมีเพียงอาการไข้ ปวดศีรษะ คลื่นไส้อาเจียน ในรายที่รุนแรงอาจมีระดับความรู้สึกตัวลดลงหรือถึงขั้นโคม่า อาจมี focal neurological deficit อื่นๆ ร่วมด้วย เช่น ชัก แขนขาอ่อนแรง พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง รวมถึงตรวจพบคอแข็งซึ่งเป็นอาการแสดงของภาวะเยื่อหุ้มสมอง สำหรับคำว่าไข้สมองอักเสบนั้นนิยมใช้กับภาวะสมองอักเสบซึ่งเกิดจากเชื้อไวรัส

ภาวะสมองอักเสบนั้นเกิดได้จากหลายสาเหตุ ทั้งโรคติดเชื้อและโรคไม่ติดเชื้อ การศึกษาภาวะสมองอักเสบในเด็กไทยระหว่าง พ.ศ. 2539-2541 พบเชื้อก่อโรคที่สำคัญ ได้แก่ dengue virus, japanese encephalitis virus (JEV), herpes simplex virus (HSV), human herpes virus type-6 (HHV-6), mumps, enterovirus, varicella-zoster virus (VZV) และ rabies ตามลำดับ[11]

Herpes Simplex Virus

เชื้อก่อโรค herpes simplex virus (HSV) type I และ II

กลุ่มเสี่ยง อายุน้อย (primary infection) และผู้สูงอายุ (reactivation)

การติดต่อ การสัมผัส และจากแม่สู่ลูก

อาการและอาการแสดง พฤติกรรมเปลี่ยนแปลงจาก temporal lobe involvement

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ[12-14]

- **CSF differential cell count** เม็ดเลือดขาวมักอยู่ระหว่าง 10-1,000 เซลล์/ลบ.มม. ส่วนใหญ่เป็นลิมโฟไซต์เด่นแม้จะตรวจในระยะเริ่มแรกของโรค และพบเม็ดเลือดแดงร่วมด้วยได้บ่อย
- **CSF glucose** มักสูงกว่าร้อยละ 50 ของพลาสมากลูโคส
- **CSF protein** มักปกติหรือสูงเล็กน้อย
- **CSF PCR for HSV-1 และ HSV-2** เป็น gold standard ในการวินิจฉัยภาวะสมองอักเสบจาก HSV เนื่องจากมีความไวและความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 99 และ 94 ตามลำดับ ข้อพึงระวังคือ อาจตรวจไม่พบเชื้อได้ในกรณีที่เป็นมา < 72 ชม. ดังนั้นในกรณีที่อาการแสดงเข้าได้ แต่ผลการตรวจเป็นลบควรให้การรักษาไปก่อน และส่งตรวจน้ำไขสันหลังซ้ำภายในวันที่ 3-7 ของโรค

นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าสาร porphyrin (ซึ่งพบได้ในกรณีมี traumatic tap หรือ hemorrhagic CSF) สามารถยับยั้งกระบวนการ PCR ทำให้เกิดผลลบลวงได้

- **CSF HSV IgG** นั้นมีความไวต่ำ และต้องใช้เวลานานถึง 2 สัปดาห์จึงจะตรวจพบ
- **Serum HSV IgG** นั้นมีความจำเพาะต่ำเนื่องจากบอกได้เพียงว่าเคยมีการติดเชื้อแต่ไม่สามารถยืนยันได้ว่ามีการติดเชื้อที่สมองหรือไม่ อย่างไรก็ดีหากระดับ CSF : serum HSV IgG titer ≥ 20 เท่า จะช่วยสนับสนุนว่ามีการติดเชื้อในสมอง

การตรวจทางรังสี (CT/MRI) มักจะพบรอยโรคที่ medial temporal lobes, insular cortex และ inferolateral frontal lobes มักไม่พบรอยโรคที่บริเวณ basal ganglia ซึ่งช่วยแยกจากภาวะ middle cerebral artery infarction[15]

การรักษา คือ acyclovir แบบฉีดร่วมกับการรักษาแบบประคับประคอง[16]

Varicella Zoster Virus

เชื้อก่อโรค varicella zoster virus (VZV)

กลุ่มเสี่ยง ผู้ที่ไม่ได้รับวัคซีน (เสี่ยงต่อ primary infection), immunocompromised host และผู้สูงอายุ (เสี่ยงต่อ primary infection และ reactivation)

การติดต่อ ติดต่อทางลมหายใจ

อาการและอาการแสดง

- Acute cerebella ataxia สามารถเกิดตามหลังอาการแสดงทางผิวหนังได้นานถึง 3 สัปดาห์
- Post-herpes zoster ophthalmicus cerebral angiitis
- ภาวะสมองอักเสบจาก primary VZV infection นั้นมักเกิดตามหลังอาการทางผิวหนัง (อีสุกอีใส) ประมาณ 1 สัปดาห์
- ภาวะสมองอักเสบที่เกิดตามหลัง reactivation มีเพียง 1 ใน 3 ที่มีอาการงูสวัดนำมาก่อน

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ[12,14,17,18]

- **CSF differential cell count** คล้ายคลึงกับ HSV encephalitis คือ เป็นลิมโฟไซต์เด่นและพบเม็ดเลือดแดงร่วมด้วยได้บ่อย
- **CSF glucose** มักปกติ
- **CSF protein** มักสูงขึ้นเล็กน้อย
- **CSF PCR for VZV ร่วมกับ CSF VZV IgM และ IgG** เป็น gold standard เนื่องจาก CSF PCR for VZV นั้นมีความไวสำหรับ acute infection และ reactivation อยู่ที่ร้อยละ 66 และ 44 ตามลำดับ ดังนั้นการตรวจ CSF VZV IgM และ IgG ร่วมด้วยจะช่วยเพิ่มความไวในการตรวจมากขึ้น ในกรณีที่ส่งตรวจล่าช้าเกินกว่า 7 วันภายหลังอาการทางผิวหนัง CSF PCR จะมีความไวลดลง ในขณะที่ CSF VZV antibody จะมีความไวสูงขึ้น
- **Serum VZV IgM และ IgG** นั้นจะช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค primary infection จาก reactivation โดยในภาวะ primary infection นั้น serum IgM จะเป็นบวกและ IgG เป็นลบ ในขณะที่ reactivation ผล IgM และ IgG จะเป็นบวกทั้งคู่

การตรวจทางรังสี (CT/MRI) มักมีรอยโรคบริเวณ grey-white junction อาจพบรอยโรคที่ cerebellum ได้ในเด็กเล็ก[14]

การรักษา Acyclovir แบบฉีดร่วมกับการรักษาแบบประคับประคอง อาจใช้ gancyclovir แทนได้ถ้าจำเป็น[16]

Enterovirus

เชื้อก่อโรค Enterovirus ที่สำคัญคือ coxsackie virus, echovirus และ enterovirus

กลุ่มเสี่ยง เด็กทารก และผู้ป่วยที่มีภาวะความบกพร่องของ humoral immunity เช่น agammaglobulinemia

การติดต่อ รับประทานอาหารที่ปนเปื้อนเชื้อ

อาการและอาการแสดง ส่วนใหญ่มักมีอาการไม่รุนแรง

- อาการชักพบได้บ่อยในเด็กเล็ก อาจพบร่วมกับ ผื่นที่ปาก มือและเท้า (โรค hand foot mouth)
- ผู้ป่วยอาจมาด้วย brain stem encephalitis

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ[14,19]

- **CSF differential cell count** CSF WBC count มักอยู่ระหว่าง 50-500 เซลล์/ลบ.มม. แต่ในผู้ป่วยบางรายที่มีอาการไม่รุนแรง CSF WBC count อาจต่ำเพียง 10 เซลล์/ลบ.มม. หากตรวจน้ำไขสันหลังใน 1-2 วันแรกหลังเริ่มมีอาการจะพบนิวโตรฟิลเด่น หลังจากนั้นจึงจะเป็นลิมโฟไซต์เด่น
- **CSF glucose** มักปกติ ประมาณ 1 ใน 3 มี CSF glucose ต่ำเล็กน้อย
- **CSF protein** มักปกติหรือสูงเล็กน้อย
- **CSF RT-PCR for enterovirus** ถือเป็น gold standard ในการวินิจฉัยโรค มีความไวและความจำเพาะสูง

กว่าร้อยละ 95

- **CSF viral culture** มีความไวต่ำเพียงร้อยละ 30-35

- **Stool RT-PCR for enterovirus** หากส่งตรวจภายใน 48 ชม. หลังเริ่มมีอาการมีความไว > ร้อยละ 95 แต่เนื่องจากเชื้อนี้อาจค้างในอุจจาระได้หลายสัปดาห์ภายหลังเกิดอาการ ดังนั้นหากพบเชื้อในอุจจาระแต่ไม่พบเชื้อในน้ำไขสันหลังควรพึงระวังว่าอาจจะไม่ใช่เชื้อก่อโรค เนื่องจากส่วนน้อยของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ enterovirus จะมีภาวะสมองอักเสบ

การตรวจทางรังสี (CT/MRI) พบรอยโรคบริเวณก้านสมองได้บ่อย

การรักษา โดยการรักษาแบบประคับประคอง ในรายที่มีอาการเรื้อรังหรือรุนแรง อาจให้การรักษาด้วย intravenous immunoglobulin[16]

Epstein-Barr Virus

เชื้อก่อโรค Epstein-Barr virus (EBV)

กลุ่มเสี่ยง เด็กเล็กและวัยรุ่น (เสี่ยงต่อ acute infection) ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (เสี่ยงต่อ reactivation of latent virus)

การติดต่อ ทางน้ำลาย เช่น การจูบ

อาการและอาการแสดง

- Cerebellar ataxia, cranial nerve palsy
- บุคลิกภาพเปลี่ยนแปลง
- Transverse myelitis
- Acute infectious mononucleosis (ไข้ ต่อมน้ำเหลืองคอโต เจ็บคอ ทอนซิลมี milky white patch) พบได้เพียงร้อยละ 20 ของในผู้ป่วย EBV encephalitis

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ[14,20]

- **CSF differential cell count** พบนิวโตรฟิลเด่นได้ถึงร้อยละ 50 รองลงมาคือ ลิมโฟไซต์และโมโนไซต์
- **CSF glucose** มักปกติ
- **CSF protein** มักปกติหรือสูงเล็กน้อย
- **Blood EBV viral capsid antibody (VCA) และ EBV nuclear antigen** ร่วมกับ CSF EBV PCR3 เป็น gold standard ในการวินิจฉัย โดยพบว่าระดับ VCA IgM จะขึ้นภายใน 1-2 วันแรกหลังมี acute infection และจะคงอยู่ได้นานถึง 3 เดือน ในขณะที่ VCA IgG มักจะขึ้นภายหลังการติดเชื้อไปแล้วประมาณ 6 สัปดาห์ และคงอยู่ไปตลอดชีวิต ดังนั้นหากตรวจพบ VCA IgM เป็นบวก ร่วมกับ VCA IgG เป็นลบจะช่วยยืนยันว่ามี recent infection ภายใน 6 สัปดาห์ โดยอาจจะมีภาวะสมองอักเสบร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ การตรวจพบ EBV nuclear antigen จะช่วยสนับสนุนว่ามี recent infection จริง
- **CSF PCR for EBV** นั้นมีความไวสูงแต่ความจำเพาะค่อนข้างต่ำ เนื่องจากสามารถพบได้ทั้งในภาวะ acute CNS infection และ reactivation of latent virus โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี พบว่า positive CSF EBV PCR มีความสัมพันธ์กับ primary CNS lymphoma
- **Serum heterophile antibody** นั้นไม่แนะนำให้ตรวจ เนื่องจากมีความไว < ร้อยละ 50

การตรวจทางรังสี (CT/MRI) อาจพบรอยโรคที่ cerebellum รวมถึง grey-white junction ของ spinal cord

การรักษา การรักษาแบบประคับประคอง มีข้อมูลว่าการให้คอร์ติโคสเตียรอยด์อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย[16]

Cytomegalovirus

เชื้อก่อโรค Cytomegalovirus (CMV)

กลุ่มเสี่ยง ผู้ที่มีความบกพร่องของ cell-mediated immunity เช่น ติดเชื้อเอชไอวี ได้รับเคมีบำบัด

การติดต่อ ได้รับเลือดหรือการปลูกถ่ายอวัยวะ แม่สู่ลูก โดยผ่านทางรกหรือการให้นมบุตร และติดต่อทางเพศสัมพันธ์

อาการและอาการแสดง

- พบเยื่อหุ้มสมองอักเสบและ polyradiculitis ร่วมด้วยได้บ่อย
- ร้อยละ 50 มีการติดเชื้อที่ตำแหน่งอื่นร่วมด้วย เช่น retinitis, pneumonitis, colitis, adrenalitis

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ[14]

- **CSF differential cell count** CSF WBC count มักเป็นนิวโตรฟิลเด่น
- **CSF glucose** มักปกติหรือต่ำเล็กน้อย
- **CSF protein** มักสูงเล็กน้อย
- **CSF PCR for CMV** ถือเป็น gold standard เนื่องจากมีความไวสูงถึงร้อยละ 82-100 และความจำเพาะร้อยละ 86-100
- **Blood PCR for CMV** ไม่แนะนำให้ใช้ในการวินิจฉัย เนื่องจากตรวจพบได้ในผู้ป่วยอื่นๆ ที่ไม่มีภาวะ CMV encephalitis

การตรวจทางรังสี (CT/MRI) อาจพบรอยโรคบริเวณ

ependyma รอบๆ lateral ventricle

การรักษา Ganciclovir ร่วมกับ foscarnet[16]

Japanese Encephalitis Virus

เชื้อก่อโรค Japanese encephalitis virus (JEV)

กลุ่มเสี่ยง ผู้ที่อยู่อาศัยใน ภาคเหนือของไทย ประเทศในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้

การติดต่อ แมลง (ยุงรำคาญ Culex tritaeniorhynchus) เป็นพาหะ

อาการและอาการแสดง[21]

- ชัก ร้อยละ 52
- การเคลื่อนไหวผิดปกติแบบ Parkinsonia-like syndrome ร้อยละ 45
- Dystonia พบร้อยละ 46 ในเด็ก ผู้ใหญ่พบร้อยละ 18
- อัตราตายสูง (ร้อยละ 10-70)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ[22]

- **CSF differential cell** count พบลักษณะลิมโฟไซต์เด่น
- **CSF glucose** มักปกติ
- **CSF protein** มักปกติหรือสูงเล็กน้อย
- **CSF RT-PCR for JEV** ถือเป็น gold standard ในการวินิจฉัย มีความไวและความจำเพาะ > ร้อยละ 90
- **CSF JE-specific IgM Antibody Capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (MAC ELISA)** มีความไว >ร้อยละ 80 แต่มีปัญหาในด้านความจำเพาะ เนื่องจากอาจมีผลบวกลวงจากการติดเชื้อ Flaviviruses ตัวอื่นๆ เช่น dengue virus, West Nile virus (WNV), St. Louise encephalitis virus (SLE) การส่ง parallel MAC ELISA สำหรับ Flaviviruses พร้อมกันจะช่วยวินิจฉัยแยกโรค

การตรวจทางรังสี (CT/MRI) อาจพบรอยโรคที่ thalamus, basal ganglia, midbrain โดยเฉพาะอย่างยิ่ง hippocampus[21]

การรักษา การรักษาแบบประคับประคอง โดยเฉพาะอย่างยิ่งควบคุมอาการชักเนื่องจากพบได้บ่อย

Rabies

เชื้อก่อโรค Rabies virus

กลุ่มเสี่ยง ประวัติโดนสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เช่น สุนัข แมว ค้างคาวกัด

การติดต่อ โดนสัตว์ป่วยกัด หรือการปลูกถ่ายอวัยวะจากผู้ที่มีการติดเชื้อ

อาการและอาการแสดง

- อาการ เจ็บหรือชาบริเวณแผลเป็นที่โดนกัด
- Agitation, hydrophobia, bizarre behavior, coma
- อาการมักทรุดลงอย่างรวดเร็วและเสียชีวิตใน 1-2 สัปดาห์

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ[23]

- **CSF differential cell count** ลิมโฟไซต์เด่นเป็นส่วนใหญ่
- **CSF glucose** มักปกติ
- **CSF protein** มักปกติหรือสูงเล็กน้อย
- **Post-mortem brain biopsy** เพื่อดูทางพยาธิวิทยาเป็น gold standard ในการวินิจฉัยโรค โดยจะพบ Negri bodies
- **Antemortem diagnosis** ทุกวิธีมีความไวต่ำ เรียงตามลำดับความไวดังนี้
  - Immunofluorescent detection of viral antigen in nuchal biopsy specimen (ร้อยละ 69)
  - Serum rabies antibody (ร้อยละ 39)
  - Saliva RT-PCR for rabies (ร้อยละ 37-75)
  - Immunofluorescent of corneal imprint (ร้อยละ 14)
  - CSF RT-PCR for rabies (ร้อยละ 9)

การรักษา การรักษาแบบประคับประคอง ผู้ป่วยโรคนี้มักเสียชีวิตทุกราย มีรายงานผู้ป่วยไม่กี่รายที่รอดชีวิตจากการรักษาด้วย ribavirin และ drug-induced coma ดังนั้นการให้ post-exposure treatment ด้วยวัคซีนและอิมมูโนโกลบูลินจึงสำคัญที่สุด

Measles

เชื้อก่อโรค คือ Measles virus สามารถก่อให้เกิดภาวะสมองอักเสบได้ 2 รูปแบบ คือ acute measles encephalitis และ subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) โดยมีลักษณะทางคลินิกและการวินิจฉัยที่แตกต่างกัน (**ตารางที่ 84.4**)[24,25]

Mycoplasma pneumoniae

เชื้อก่อโรค *Mycoplasma pneumoniae*

กลุ่มเสี่ยง เด็กเล็กอายุ 5-9 ปี

การติดต่อ droplet transmission

อาการและอาการแสดง prodromal respiratory

ตารางที่ 84.4 ลักษณะทางคลินิกและแนวทางการวินิจฉัย การติดเชื้อ measles

	Acute encephalitis	SSPE
กลุ่มเสี่ยง	เด็กที่ไม่ได้ฉีดวัคซีน	เด็กเล็กอายุ 10-14 ปี
การติดต่อ	Air-borne transmission	ภายหลัง Measles infection ซึ่งมักเกิดในช่วงอายุ 2 ขวบปีแรก แล้วเชื้อดังกล่าวซ่อนตัวอยู่ในเซลล์ประสาท
อาการและอาการแสดงสำคัญ	อาการชักพบได้บ่อย พบร่วมกับอาการแสดงของ Measles	อาการมักเป็นแบบ subacute มักไม่มีไข้ classic neurological features ประกอบด้วย behavioral changes, psychomotor retardation, myoclonic jerks ในรายรุนแรงอาจไม่รู้สึกตัว
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	CSF differential cell count CSF WBC 10-1000 เซลล์/ลบ.มม., ลิมโฟไซต์เด่น CSF glucose และ protein มักปกติ Serology testing for recent infection เป็น gold standard ในการวินิจฉัย CSF PCR for Measles virus มีความไวต่ำ Viral culture และ PCR จาก urine และ nasopharyngeal specimens มีความไวต่ำเช่นกัน	CSF differential cell count มักมี CSF WBC ไม่สูงมาก 2-10 เซลล์/ลบ.มม. โดยเป็น lymphocytes predominated CSF glucose และ protein มักปกติ CSF Measles IgG เป็น gold standard ในการวินิจฉัยภาวะ SSPE อย่างไรก็ตาม serum Measles IgG อาจมีการ diffuse ผ่าน blood brain barrier ได้ ดังนั้นก่อนที่จะวินิจฉัยภาวะนี้ ผู้ป่วยต้องมี classical neurological feature ร่วมกับ exclude ภาวะ encephalitis จากสาเหตุอื่นๆก่อน CSF PCR for Measles virus มีความไวต่ำ
การตรวจอื่นๆ	CT/MRI: รอยโรคแบบ bilateral symmetrical ที่ cerebral cortex, putamen และ caudate nucleus	CT/MRI: ในระยะแรกมักจะมีรอยโรคแบบ asymmetrical บริเวณ temporal and parietal lobes ต่อมาจึงลุกลามไปยังบริเวณ corpus callosum และ basal ganglia ก่อนจะกระจายไปทั่วสมอง EEG: จะมีลักษณะค่อนข้างจำเพาะคือ periodic high amplitude sharp and slow-wave bursts ซึ่งสัมพันธ์กับ myoclonic jerks หรือเรียกว่า "burst-suppression"
การรักษา	Ribavirin ฉีด กรณีมีอาการรุนแรง	อาจใช้ Ribavirin ฉีด หรือ intrathecal

symptom พบเพียงร้อยละ 65 ของผู้ป่วยทั้งหมด15

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ[26]

- **CSF differential cell** count ลิมโฟไซต์เด่น
- **CSF glucose** มักปกติ
- **CSF protein** มักปกติหรือสูงเล็กน้อย
- **CSF PCR for *M. pneumoniae*** มีความไวต่ำโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีอาการ prodromal symptom นานก่อนเกิดอาการ
- **CSF culture for *M. pneumoniae*** มีความไวต่ำและต้องเพาะใน mycoplasma specific media
- **การตรวจเพื่อหาหลักฐานของ recent infection** เป็นวิธีหลักในปัจจุบันที่จะช่วยในการวินิจฉัย โดยมีวิธีการตรวจหลายแบบ ได้แก่

- **Serum *M. pneumoniae* IgG, IgM** สำหรับ IgM นั้นจะตรวจพบได้ภายใน 1 สัปดาห์หลังเกิด prodromal symptom และคงอยู่นานถึง 6 เดือน IgG ตรวจพบได้ช้าแต่จะคงอยู่ตลอดชีวิต ดังนั้นการวินิจฉัยว่ามี recent infection จะต้องมีผล IgG negative ร่วมกับ IgM positive หรือ 4-fold rising ของ IgG level เมื่อเจาะห่างกัน 2-4 สัปดาห์

- **PCR of *M. pneumoniae* from nasopharyngeal sample** ไม่แนะนำเนื่องจากมีความไวต่ำและอาจตรวจพบ colonization

การตรวจทางรังสี (CT/MRI) ไม่จำเพาะ

การรักษา azithromycin, doxycycline หรือยากลุ่ม fluoroquinolone

Neurosyphilis

เชื้อก่อโรค *Treponemal pallidum*

กลุ่มเสี่ยง ผู้ป่วยเอชไอวี อาชีพขายบริการ

การติดต่อ ทางเพศสัมพันธ์ และการรับเลือด

อาการและอาการแสดงสำคัญ อาจมีอาการแสดงคล้าย HSV encephalitis

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ[14,23]

- **CSF differential cell count** มักมี CSF WBC ไม่สูงมาก 10-100 เซลล์/ลบ.มม. และมีลิมโฟไซต์เด่น
- **CSF glucose** มักปกติ
- **CSF protein** มักปกติหรือสูงเล็กน้อย
- **แนวทางการวินิจฉัย**[23]

- **ตรวจคัดกรองว่ามี secondary / latent syphilis หรือไม่** โดยตรวจ non-treponemal reaginic antibody test (RPR and VDRL) ซึ่งมีความไวสูงร่วมกับ specific anti-treponemal antibody คือ Micro-hemagglutinination-Treponemal Pallidum (MHA-TP) หรือ Fluorescent Treponemal Antibody-absorbed (FTA-abs) test ซึ่งมีความจำเพาะสูง หากพบว่ามีภาวะ secondary / latent syphilis จึงจะทำการตรวจยืนยันว่ามีภาวะ neurosyphilis

- **ตรวจยืนยันภาวะ neurosyphilis** โดยส่ง CSF-VDRL ซึ่งมีความไวเพียงร้อยละ 50 สำหรับ CSF FTA-abs ถึงแม้จะมีความไวสูงกว่าแต่มีความจำเพาะต่ำ อาจมีผลเป็นบวกแม้จะได้รับการรักษา neurosyphilis จนหายแล้ว ดังนั้นจึงควรพิจารณาโดยอาศัยผลซีโรโลยีร่วมกับประวัติการรักษาในอดีต

- **CSF PCR for *Treponemal pallidum*** มีความไวและความจำเพาะสูงมากแต่ยังอยู่ในงานวิจัยเท่านั้น

การตรวจทางรังสี (CT/MRI)

- **Parenchymatous syphilis** พบ bilateral cortical thinning บริเวณ temporal และ frontoparietal
- **Meningovascular syphilis** พบ meningeal enhancement เป็นหย่อมๆ และอาจพบ arterial irregularities ตามตำแหน่งต่างๆ
- **Syphilis gumma** พบ multiple hypodensed lesions with rim enhancement
- **Tabes dorsalis** พบรอยโรคที่ posterior column

การรักษา Penicillin G หรือ ceftriaxone ฉีด 14 วัน

Rickettsial disease

เชื้อก่อโรค สำหรับประเทศไทย คือ *Orientia tsutsugamushi* (scrub typhus), *Rickettsia typhi* (murine typhus) และ *Rickettsia honei* (Thai tick typhus)

กลุ่มเสี่ยง ประวัติลุยป่า เข้าพงหญ้า

การติดต่อ ถูกกัดโดยไรอ่อน (chigger mite - scrub typhus) หมัดหนู (murine typhus) หรือเห็บ (tick - Thai tick typhus)

อาการและอาการแสดง

- ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเพียง 1 ใน 4 จะมีอาการแสดงทางสมองร่วมด้วย โดยพบ aseptic meningitis ได้บ่อยกว่าสมองอักเสบ
- อาการที่พบบ่อยที่สุด คือ ซึม สำหรับอาการชักหรือ focal neurological deficit พบได้น้อย
- อาการทางสมองมักเกิดในสัปดาห์ที่สองของโรค

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ[27]

- **CSF differential cell count** CSF WBC count มักอยู่ระหว่าง 100-1,000 เซลล์/ลบ.มม. โดยเป็นลิมโฟไซต์เด่น
- **CSF glucose** มักปกติหรือต่ำเล็กน้อย
- **CSF protein** มักปกติหรือสูงเล็กน้อย บางรายอาจสูงถึง 200 มก./ดล.
- **Serum immunofluorescent antibody** สำหรับเชื้อก่อโรคทั้ง 3 ชนิดยังคงเป็น gold standard ในการวินิจฉัยโรคนี้ ในกรณีที่อาการเข้าได้ แต่ตรวจผลการตรวจเป็นลบ แนะนำให้ตรวจซ้ำภายเพื่อดู 4-fold rising ใน convalescent serum

การตรวจทางรังสี (CT/MRI) รอยโรคกระจายทั่วๆ มักพบ meningeal enhancement ร่วมด้วย

การรักษา doxycycline หรือ azithromycin รูปฉีดหรือกิน

เอกสารอ้างอิง

1. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004;39:1267-84.
2. Adriani KS, van de Beek D, Brouwer MC, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired recurrent bacterial meningitis in adults. Clin Infect Dis 2007;45:e46-51.
3. Fritz D, Brouwer MC, van de Beek D. Dexamethasone and long-term survival in bacterial meningitis. Neurology 2012;79:2177-9.
4. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD004405.
5. Lun ZR, Wang QP, Chen XG, Li AX, Zhu XQ. Streptococcus suis: an emerging zoonotic pathogen. Lancet Infect Dis 2007;7:201-9.

6. Navacharoen N, Chantharochavong V, Hanprasertpong C, Kangsanarak J, Lekagul S. Hearing and vestibular loss in Streptococcus suis infection from swine and traditional raw pork exposure in northern Thailand. J Laryngol Otol 2009;123:857-62.
7. Pancharoen C, Hongsiriwon S, Swasdichai K, et al. Epidemiology of invasive meningococcal disease in 13 government hospitals in Thailand, 1994-1999. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2000;31:708-11.
8. Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Prophylactic use of antibiotics for prevention of meningococcal infections: systematic review and meta-analysis of randomised trials. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:172-81.
9. Girgis N, Sultan Y, Frenck RW, Jr., El-Gendy A, Farid Z, Mateczun A. Azithromycin compared with rifampin for eradication of nasopharyngeal colonization by Neisseria meningitidis. Pediatr Infect Dis J 1998;17:816-9.
10. Bridges CB, Coyne-Beasley T. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older - United States, 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014;63:110-2.
11. Chokephaibulkit K, Kankirawatana P, Apintanapong S, et al. Viral etiologies of encephalitis in Thai children. Pediatr Infect Dis J 2001;20:216-8.
12. Mandell G, Bennett H, Dolin R. Mandell, Doughlas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
13. Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. J Infect Dis 1995;171: 857-63.
14. Reznicek J, Bloch K. Diagnostic Testing for Encephalitis, Part I. Clinical Microbiology Newsletter 2010;32:17-23.
15. Gilden DH. Brain imaging abnormalities in CNS virus infections. Neurology 2008;70:84.
16. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008;47:303-27.
17. Koskiniemi M, Piiparinen H, Rantalaiho T, et al. Acute central nervous system complications in varicella zoster virus infections. J Clin Virol 2002;25:293-301.
18. Gregoire SM, van Pesch V, Goffette S, Peeters A, Sindic CJ. Polymerase chain reaction analysis and oligoclonal antibody in the cerebrospinal fluid from 34 patients with varicella-zoster virus infection of the nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:938-42.
19. Rotbart HA. Enteroviral infections of the central nervous system. Clin Infect Dis 1995;20:971-81.
20. Doja A, Bitnun A, Ford Jones EL, et al. Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10-year review. J Child Neurol 2006;21:384-91.
21. Basumatary LJ, Raja D, Bhuyan D, Das M, Goswami M, Kayal AK. Clinical and radiological spectrum of Japanese encephalitis. J Neurol Sci 2012.
22. Martin DA, Biggerstaff BJ, Allen B, Johnson AJ, Lanciotti RS, Roehrig JT. Use of immunoglobulin m cross-reactions in differential diagnosis of human flaviviral encephalitis infections in the United States. Clin Diagn Lab Immunol 2002;9:544-9.
23. Reznicek JE, Bloch KC. Diagnostic Testing for Encephalitis, Part II. Clinical Microbiology Newsletter 2010;32:17-23.
24. Croxson MC, Anderson NE, Vaughan AA, et al. Subacute measles encephalitis in an immunocompetent adult. J Clin Neurosci 2002;9:600-4.
25. Honarmand S, Glaser CA, Chow E, et al. Subacute sclerosing panencephalitis in the differential diagnosis of encephalitis. Neurology 2004;63:1489-93.
26. Bitnun A, Ford-Jones EL, Petric M, et al. Acute childhood encephalitis and Mycoplasma pneumoniae. Clin Infect Dis 2001; 32:1674-84.
27. Silpapojakul K, Ukkachoke C, Krisanapan S. Rickettsial meningitis and encephalitis. Arch Intern Med 1991;151:1753-7.

85 Urinary Tract Infection

ภิญโญ รัตนาอัมพวัลย์

ประเภทของการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ

1. แบ่งตามตำแหน่ง

1.1 การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (lower UTI) ได้แก่ การติดเชื้อที่กระเพาะปัสสาวะหรือกระเพาะปัสสาวะอักเสบ (cystitis) การติดเชื้อที่ท่อปัสสาวะ (urethritis) เป็นต้น

1.2 การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะส่วนบน (upper UTI) ได้แก่ การติดเชื้อที่เนื้อไต กรวยไต และท่อไต เช่น กรวยไตอักเสบ (acute pyelonephritis) ฝีที่ไต (renal abscess) เป็นต้น

2. แบ่งตามภาวะร่วมของผู้ป่วย

2.1 Complicated UTI คือ การติดเชื้อในผู้ป่วยที่มีปัจจัยซึ่งทำให้การตอบสนองการรักษาต่ำกว่าปกติ ได้แก่ มีโรคประจำตัว (เช่น เบาหวาน ไตวายเรื้อรัง ภูมิคุ้มกันบกพร่องต่างๆ) มีความผิดปกติของโครงสร้างทางเดินปัสสาวะ (เช่น มีการคาสายสวนปัสสาวะ กำลังตั้งครรภ์ ภาวะต่อมลูกหมากโต) การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะจากเชื้อก่อโรคที่รักษายาก (เช่น แบคทีเรียที่ดื้อต่อยาหลายขนาน) รวมถึงการติดเชื้อที่รุนแรงและมีภาวะแทรกซ้อน (เช่น perinephric abscess)

2.2 Uncomplicated UTI คือ การติดเชื้อในผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยข้างต้น

3. แบ่งตามประเภทของการได้รับเชื้อ[1]

3.1 Community-acquired UTI คือ การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะที่เริ่มเกิดอาการนอกโรงพยาบาล รวมถึงกรณีที่เกิดอาการภายใน 48 ชม.แรกภายหลังการนอนโรงพยาบาล

3.2 Healthcare-associated UTI คือ การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะที่เกิดขณะที่ผู้ป่วยอยู่ในโรงพยาบาล รวมถึงผู้ป่วยที่มีประวัตินอนโรงพยาบาลก่อนหน้านี้ มักพบในผู้ป่วยที่คาสายสวนปัสสาวะหรือทำหัตถการทางเดินปัสสาวะ

พยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยา[2]

การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะเกิดจากกลไกหลัก 2 ประการ คือ

1. Ascending route เป็นกลไกหลัก เกิดจากเชื้อโรคในอุจจาระปนเปื้อนบริเวณรูเปิดท่อปัสสาวะและกระจายเข้าสู่ท่อปัสสาวะ กระเพาะปัสสาวะ และอาจลามเข้าสู่ท่อไต กรวยไต และเนื้อไตได้ กลไกนี้เกิดได้ง่ายในเพศหญิง เนื่องจากท่อปัสสาวะสั้นกว่าชาย และเมื่อหญิงมีเพศสัมพันธ์จะเกิดการกดเบียดท่อปัสสาวะทำให้เชื้อย้อนกลับขึ้นไปในกระเพาะปัสสาวะได้ง่ายขึ้น เชื้อที่พบบ่อย ได้แก่ *Enterobacteriaceae* spp.

2. Hematogeneous route เกิดจากการกระจายของเชื้อมาทางกระแสโลหิต หลังการติดเชื้อที่ตำแหน่งอื่นๆ เช่น ลิ้นหัวใจอักเสบ เชื้อมักไปแทรกอยู่ในเนื้อไต เชื้อที่พบบ่อย ได้แก่ *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Candida* spp.

3. Lymphatic route พบน้อยมาก

จุลชีพก่อโรค

มากกว่าร้อยละ 90 เกิดจากแบคทีเรีย จุลชีพก่อโรคที่สำคัญแสดงใน **ตารางที่ 85.1**

อาการและอาการแสดง

1. การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง มักมีอาการปัสสาวะแสบขัด (dysuria) ปัสสาวะบ่อย (frequency) กลั้นปัสสาวะไม่ได้ (urgency) ปวดบริเวณหัวหน่าว (suprapubic pain) นอกจากนี้อาจมีปัสสาวะขุ่น (turbid urine) หรือมีเลือดปน (hematuria) ตรวจร่างกายพบการกดเจ็บบริเวณหัวหน่าว ไม่มีไข้ หากตรวจพบแผลหรือหนองไหลจากรูเปิดของท่อปัสสาวะให้นึกถึงโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

2. การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนบน มักมีอาการไข้สูง หนาวสั่น ปวดบั้นเอว และอาจมีอาการที่ทางเดินปัสสาวะส่วนล่างนำมาก่อน ร่วมกับอาการอื่นที่ไม่

ตารางที่ 85.1 จุลชีพก่อโรคที่สำคัญของกาติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ

ลักษณะของผู้ป่วย	จุลชีพก่อโรค
1. การติดเชื้อนอกโรงพยาบาล	- พบได้บ่อยที่สุดคือกลุ่ม *Enterobacteriaceae* spp. โดยเฉพาะอย่างยิ่ง *E. coli, Kleibsiella* spp. - *Enterococcus* spp.
2. การติดเชื้อในโรงพยาบาล	- *Enterobacteriaceae* spp. ที่อาจดื้อยาต้านจุลชีพ - *Pseudomonas aeruginosa* - *Enterococcus* spp. ที่อาจดื้อยาต้านจุลชีพ
3. หญิงวัยเจริญพันธุ์	- อาจเกิดจาก *Staphylococcus saprophyticus*
4. ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ ได้รับยากดภูมิ หรือยาต้านจุลชีพชนิดออกฤทธิ์กว้างเป็นเวลานาน	- อาจเกิดจากเชื้อรา เช่น *Candida* spp., *Trichosporon* spp.
5. ภาวะ hemorrhagic cystitis โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก	- Adenovirus - BK virus
6. ผู้ป่วยที่มีนิ่วชนิด struvite stone	- มักมีความสัมพันธ์กับ urea-splitting bacteria เช่น *Proteus* spp. ที่สำคัญคือ *Proteus mirabillis*[3]
7. ผู้ป่วยที่มีภาวะ persistent pyuria และเพาะเชื้อไม่พบเชื้อแบคทีเรีย	- อาจเกิดจาก *Mycobacterium tuberculosis*

จำเพาะ เช่น เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย ซึม ตรวจร่างกายพบไข้สูง เคาะเจ็บบริเวณบั้นเอว (costovertebral angle tenderness) กรณีผู้ป่วยสูงอายุหรือมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องอาจมีอาการแสดงไม่ชัดเจน หรือตรวจไม่พบไข้

การตรวจเพิ่มเติม

1. การตรวจปัสสาวะ[4]

กรณีที่ผู้ป่วยปัสสาวะได้เองควรเก็บโดยวิธี clean-catch midstream voiding เพื่อลดการปนเปื้อนและควรส่งปัสสาวะตรวจภายใน 2 ชม. เพราะแบคทีเรียจะเพิ่มจำนวนเมื่อตั้งปัสสาวะทิ้งไว้ การตรวจแบ่งได้ดังนี้

1.1 การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์

- *การดูโดยตรง* จะพบเม็ดเลือดขาว หรือ WBC cast แต่หากตั้งปัสสาวะทิ้งไว้นานเม็ดเลือดขาวอาจแตกตัวและตรวจไม่พบได้
- *การย้อมสีแกรม* มีประโยชน์ในการบอกชนิดของเชื้อ หากใช้ปัสสาวะที่ปั่นมาตรวจจะช่วยเพิ่มความไวในการตรวจ หากตรวจพบแบคทีเรียด้วยการตรวจโดยตรงหรือการย้อมสีแกรม จะสามารถประมาณจำนวนเชื้อแบคทีเรียที่มีอยู่ในปัสสาวะได้ (**ตารางที่ 85.2**)

ตารางที่ 85.2 การประมาณปริมาณแบคทีเรียจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 2)

ชนิดปัสสาวะที่นำมาตรวจ	การดูโดยตรง (x 400)	การย้อมสีแกรม (x 1000)
ปัสสาวะไม่ปั่น	$\geq 10^6$ cfu/mL	$\geq 10^5$ cfu/mL
ปัสสาวะปั่น	$\geq 10^5$ cfu/mL	$\geq 10^4$ cfu/mL

1.2 การตรวจด้วยวิธีทางเคมี[5]

- *Leukocyte esterase test* เป็นการตรวจหาเอนไซม์ esterase ในเม็ดเลือดขาว ดังนั้นถึงแม้ปัสสาวะจะตั้งทิ้งไว้จนเม็ดเลือดขาวจะแตกสลายไปแล้วก็ยังตรวจพบได้ อาจพบผลลบลวงได้หากปัสสาวะมีการปนเปื้อนแอลกอฮอล์ ยาต้านจุลชีพบางชนิด สารที่มีฤทธิ์เป็นกรด ปัสสาวะที่มีความถ่วงจำเพาะสูง และอาจมีผลบวกลวงได้หากมีการปนเปื้อนของสารคัดหลั่งที่มีเม็ดเลือดขาวจากช่องคลอด การตรวจนี้มีความไวร้อยละ 75-96 ความจำเพาะร้อยละ 94-98 หากมีเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ ≥ 10 ตัวต่อลบ.มม.
- *Nitrite test* เป็นการตรวจหาสารไนไตรท์ในปัสสาวะ ซึ่งแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae สามารถเปลี่ยนสารตั้งต้นไนเตรทให้เป็นไนไตรท์ ดังนั้นการตรวจ

ด้วยวิธีนี้จะเป็นลบหากปัสสาวะมีแบคทีเรียชนิดอื่นๆ ควรใช้ปัสสาวะตอนเช้าหลังตื่นนอนเนื่องจากแบคทีเรียต้องใช้เวลาอย่างน้อย 4 ชม.ในการเปลี่ยนสารไนเตรทให้เป็นไนไตรท์

2. การตรวจทางจุลชีววิทยา

2.1 การตรวจหาเชื้อแบคทีเรีย โดยการเพาะเชื้อแบคทีเรียและทดสอบความไวของยาต้านจุลชีพ เพื่อวินิจฉัยโรคและเลือกยาต้านจุลชีพ

2.2 การตรวจหาเชื้อวัณโรค ในกรณีที่สงสัยการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะจากเชื้อวัณโรค สามารถส่งเพาะเชื้อ และส่งตรวจทาง molecular diagnosis โดยต้องทำความสะอาดบริเวณรูเปิดของท่อปัสสาวะก่อนเก็บปัสสาวะเพื่อลดการปนเปื้อนเชื้อ *Mycobacterium smegmatis* ซึ่งเป็นเชื้อประจำถิ่นบริเวณท่อปัสสาวะ

2.3 การตรวจหาเชื้อรา โดยการส่งเพาะเชื้อ ซึ่งโดยปกติเชื้อก่อโรคมักจะเป็นกลุ่มยีสต์ ซึ่งสามารถตรวจพบได้จากการเพาะเชื้อแบคทีเรียทั่วไป แต่ต้องส่งเพิ่มเติมหากต้องการทราบสปีชีส์ของจุลชีพก่อโรค

2.4 การตรวจหาเชื้อไวรัส นิยมส่งตรวจ molecular diagnosis จากปัสสาวะ เช่น PCR for adenovirus, BK virus

3. การตรวจทางรังสี

เพื่อตรวจหาภาวะแทรกซ้อน เช่น pyonephrosis, perinephric abscess รวมถึงการตรวจหาความผิดปกติของทางเดินปัสสาวะที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ข้อบ่งชี้ในการตรวจทางรังสีเพิ่มเติม ได้แก่

- ผู้ป่วย acute pyelonephritis ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมภายใน 72 ชม. เนื่องผู้ป่วยกลุ่มนี้จะตรวจพบความผิดปกติของทางเดินปัสสาวะได้ถึงร้อยละ 40[6]
- ผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดี
- ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ
- ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต
- ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะที่กลับเป็นซ้ำ

วิธีการตรวจทางรังสีที่เหมาะสมขึ้นอยู่กับความผิดปกติหรือภาวะแทรกซ้อนที่นึกถึง ปัจจุบันมีการตรวจหลายชนิด[7] ดังนี้

3.1 Plain KUB สามารถตรวจพบนิ่วที่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบได้ แต่มีความไวต่ำในการตรวจภาวะแทรกซ้อนต่างๆ เช่น perinephric abscess, hydronephrosis

3.2 Intravenous pyelography (IVP) เพื่อตรวจหาภาวะ hydronephrosis และระดับการทำงานของไต ปัจจุบันไม่นิยมเนื่องจากเป็นการตรวจที่ทำได้เฉพาะผู้ป่วยที่ไตยังทำงานได้ดี และผู้ป่วยต้องได้รับสารทึบแสงปริมาณมาก

3.3 อัลตราซาวนด์ เป็นการตรวจที่ปลอดภัย สามารถตรวจเนื้อไต นิ่ว และ hydronephrosis, perinephric abscess ได้ถ้ามีขนาดใหญ่ แต่ความความแม่นยำขึ้นอยู่กับความชำนาญของผู้ตรวจ

3.4 เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ เป็นการตรวจที่แม่นยำสามารถตรวจภาวะแทรกซ้อนได้อย่างดี แต่ผู้ป่วยจะได้รับสารทึบแสงซึ่งอาจเป็นพิษต่อไต

3.5 WBC-labeled indium scan ช่วยในการวินิจฉัยตำแหน่งของการอักเสบในร่างกาย การบอกตำแหน่งของการติดเชื้อของซีสต์ในไต ในโรค polycystic kidney

การวินิจฉัยโรค

มีเกณฑ์การวินิจฉัยหลายแบบ แต่สิ่งที่มักพบและช่วยยืนยันการวินิจฉัยก็คือ อาการทางคลินิกที่เข้าได้ร่วมกับตรวจพบภาวะ significant pyuria และ significant bacteriuria

- **Significant pyuria** คือ การตรวจพบเม็ดเลือดขาว ≥ 5 ตัว/HPF ในปัสสาวะปั่น หรือ ≥ 10 ตัว/HPF ในปัสสาวะไม่ปั่น
- **Significant bacteriuria** เกณฑ์การวินิจฉัยในปัจจุบันต้องพิจารณาองค์ประกอบตำแหน่งของการติดเชื้อและเพศของผู้ป่วยร่วมด้วย (**ตารางที่ 85.3**)

ตารางที่ 85.3 ปริมาณเชื้อก่อโรคในการวินิจฉัยการติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะ[8]

โรค	ปริมาณเชื้อ
Acute uncomplicated cystitis	≥ 10^3 CFU/ml
Acute uncomplicated pyelonephritis	≥ 10^4 CFU/ml
UTI ในผู้ป่วยชาย	≥ 10^4 CFU/ml
Complicated UTI	≥ 10^5 CFU/ml

การรักษากระเพาะปัสสาวะอักเสบและกรวยไตอักเสบในหญิง

1. กระเพาะปัสสาวะอักเสบ

ผู้ป่วยหญิงที่มีการติดเชื้อครั้งแรกสามารถรักษาด้วยยาต้านจุลชีพได้เลย ไม่จำเป็นต้องส่งเพาะเชื้อในปัสสาวะเพิ่มเติมหรือตรวจหาความผิดปกติของทางเดินปัสสาวะ โดยควรเลือกใช้ยาที่มีความชุกของการดื้อยาในชุมชนนั้นๆ ต่ำกว่าร้อยละ 10 ยาต้านจุลชีพเลือกใช้ในประเทศไทยแสดงใน**ตารางที่ 85.4**

2. กรวยไตอักเสบ

ผู้ป่วยทุกรายควรเพาะเชื้อจากปัสสาวะกรณีอาการไม่รุนแรงสามารถรักษาเป็นผู้ป่วยนอกได้โดยการให้ยากินหรือยาฉีดแบบผู้ป่วยนอกแต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรง ไม่สามารถรับประทานยาได้ แพทย์ไม่แน่ใจในการวินิจฉัยโรค หรือขาดผู้ดูแลควรรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล ในกรณีที่ไม่แน่ใจว่าควรรับผู้ป่วยไว้รักษาในโรงพยาบาล หรือไม่อาจให้ยาต้านจุลชีพชนิดฉีดและสังเกตการตอบสนองของผู้ป่วย 12-24 ชม.หากตอบสนองดี จึงเปลี่ยนเป็นยากินและนัดผู้ป่วยมาตรวจติดตาม

ตารางที่ 85.4 ยาต้านจุลชีพที่แนะนำในการรักษากระเพาะปัสสาวะอักเสบในหญิง

ยาต้านจุลชีพ	ข้อควรทราบ
Nitrofurantoin (100 มก.) 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง นาน 5-7 วัน	• ห้ามใช้ถ้า creatinine clearance < 50 มล./นาที • ห้ามใช้ในหญิงมีครรภ์ • ห้ามใช้หากสงสัย early acute pyelonephritis เนื่องจากระดับยาในเลือดต่ำมาก
Fosfomycin trometamol (3 กรัม) ชนิดกิน 1 ครั้ง	• ห้ามใช้หากสงสัย early acute pyelonephritis เนื่องจากระดับยาในเลือดต่ำมาก
Fluoroquinolone เช่น norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin หรือ levofloxacin ชนิดกิน นาน 3 วัน	• ห้ามใช้ในเด็กเล็กและหญิงมีครรภ์ • IDSA guideline 2010 แนะนำให้สงวนยากลุ่มนี้ไว้กรณี upper UTI เพื่อลดอุบัติการณ์การดื้อยาในอนาคต
Beta-lactam เช่น cefixime, cefdinir, cefditoren, amoxycillin/clavulanic acid กิน นาน 3-7 วัน	• ปลอดภัยในหญิงมีครรภ์

ตารางที่ 85.5 ยาต้านจุลชีพที่แนะนำในการรักษากรวยไตอักเสบในหญิง

ยาต้านจุลชีพ	ข้อควรทราบ
Fluoroquinolone • Ciprofloxacin ชนิดกิน (+/-ฉีด) นาน 7 วัน • Levofloxacin (+/-ฉีด) 750 มก. วันละครั้ง นาน 5 วัน	• ใช้ได้หากความชุกของเชื้อดื้อยาในชุมชน < ร้อยละ 10 • ห้ามใช้ในเด็กเล็กและหญิงมีครรภ์
Beta-lactam • Ceftriaxone 1-2 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำวันละครั้ง หลังจากนั้นเปลี่ยนเป็น 3rd cephalosporin ชนิดกิน รวม 10-14 วัน	• ปลอดภัยในหญิงมีครรภ์
Aminoglycoside	• ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง • ใช้เป็นยาเดี่ยวหรือเพื่อเสริมฤทธิ์ ampicillin ในการรักษา UTI จากเชื้อ enterococci
Carbapenem เช่น ertapenem	• กรณีสงสัย ESBL-producing pathogen

การเลือกยาต้านจุลชีพขั้นต้นควรเลือกยาที่มีความเข้มข้นสูงที่เนื้อไตและในปัสสาวะ ความชุกของเชื้อจุลชีพดื้อยาในบริเวณนั้นๆ เมื่อทราบผลเพาะเชื้อจึงปรับเปลี่ยนยาตามผลเพาะเชื้อต่อไป ยาที่ควรเลือกใช้เบื้องต้นแสดงใน**ตารางที่ 85.5**

การรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะในหญิงมีครรภ์[10-12]

1. ภาวะ asymptomatic bacteriuria (ASB) หญิงที่มาฝากครรภ์ครั้งแรกทุกรายควรส่งปัสสาวะเพาะเชื้อ เนื่องจากหญิงมีครรภ์ที่มีภาวะ ASB อาจเกิดกรวยไตอักเสบตามมาได้ถึงร้อยละ 40 หากตรวจพบเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะมากกว่า 10^5 ควรให้การรักษา ด้วย 3rd cephalosporin ชนิดกินหรือ amoxicillin/clavulanic acid แล้วแต่เชื้อก่อโรค นาน 3-7 วัน

2. ภาวะกรวยไตอักเสบในหญิงมีครรภ์ อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ เช่น ทารกมีน้ำหนักแรกคลอดต่ำกว่าเกณฑ์ คลอดก่อนกำหนด ดังนั้นควรรับไว้รักษาในโรงพยาบาลทุกรายเพื่อให้ยาต้านจุลชีพชนิดฉีดหากอาการดีขึ้นจึงเปลี่ยนเป็นยาชนิดกินโดยเลือกยาที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อก่อโรคแต่มีผลต่อทารกน้อย เช่น ceftriaxone, amoxicillin/clavulanic acid, ampicillin/sulbactam นาน 10-14 วัน

ควรหลีกเลี่ยงยากลุ่ม fluoroquinolone ในทุกระยะของการตั้งครรภ์เนื่องจากเกิดความพิการในสัตว์ทดลอง และหลีกเลี่ยงยากลุ่ม sulfonamide ในช่วงไตรมาสสุดท้ายของการตั้งครรภ์ ควรเพาะเชื้อจากปัสสาวะซ้ำภายหลังรักษาเพื่อยืนยันว่ากำจัดเชื้อได้หมดกรณีที่พบเชื้อ group B streptococci ควรให้ยาต้านจุลชีพขณะคลอด เพื่อป้องกันการติดเชื้อในทารกแรกเกิด

การรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะส่วนล่างในชาย

ผู้ป่วยชายสูงอายุที่มีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะเป็นครั้งแรก ควรได้รับการตรวจหาภาวะต่อมลูกหมากโตหรือมะเร็งต่อมลูกหมาก หากไม่พบความผิดปกติไม่ต้องส่งตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ แต่หากมีการกลับเป็นซ้ำครั้งที่ 2 หรือมีลักษณะของโรคอื่น เช่น ปัสสาวะมีนิ่ว ควรทำการตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ เช่น อัลตราซาวนด์ KUB ในกรณีที่ไม่พบความผิดปรกติใดๆ ชนิดของยาต้านจุลชีพและระยะเวลาการรักษาเหมือนกับในเพศหญิง การติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะในชายที่สำคัญอีกตำแหน่งหนึ่ง คือ ต่อมลูกหมาก เนื่องจากวินิจฉัยยากและต้องใช้เวลารักษานาน การติดเชื้อที่ต่อมลูกหมาก[13] แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ

1. ต่อมลูกหมากอักเสบเฉียบพลัน (acute prostatitis) จะมีไข้สูง หนาวสั่น ร่วมกับอาการระคายเคืองทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง หากตรวจทางทวารหนักจะพบต่อมลูกหมากบวมตึง ร้อน และเจ็บอย่างรุนแรง ห้ามนวดต่อมลูกหมากเพราะอาจกระตุ้นให้แบคทีเรียเข้าสู่กระแสโลหิต เชื้อก่อโรคที่พบบ่อยคือ *Enterobacteiaceae* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp. การรักษาคือการให้ยาต้านจุลชีพครอบคลุมเชื้อก่อโรค และการรักษาแบบประคับประคอง นอกจากนี้ต้องเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น เช่น การติดเชื้อในกระแสโลหิต ฝีที่ต่อมลูกหมาก

2. ต่อมลูกหมากอักเสบเรื้อรัง (chronic prostatitis) มักมีอาการของการติดเชื้อเป็นๆหายๆ หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาทั้งๆ ที่เชื้อก่อโรคไวต่อยาต้านจุลชีพที่ได้รับ การวินิจฉัยแยกจากการติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะส่วนล่างอาศัยการทดสอบ four glasses test โดยการเก็บปัสสาวะไปเพาะหาเชื้อแยกเป็น 4 ระยะ คือ

1. ปัสสาวะ 5-10 มล.แรก ซึ่งเป็นปัสสาวะจากท่อปัสสาวะ
2. ปัสสาวะช่วง midstream ซึ่งเป็นปัสสาวะจากกระเพาะปัสสาวะ
3. ทำการนวดต่อมลูกหมากโดยการตรวจทางทวารหนักก่อน ร่วมกับการรีดน้ำจากต่อมลูกหมากให้ออกมาทางท่อปัสสาวะ เก็บสารคัดหลั่งจากต่อมลูกหมาก
4. ปัสสาวะภายหลังนวดต่อมลูกหมาก 5-10 มล. ซึ่งเป็นปัสสาวะจากต่อมลูกหมาก

วินิจฉัยการติดเชื้อที่ต่อมลูกหมากเมื่อปริมาณแบคทีเรียในปัสสาวะระยะที่ 3 หรือ 4 มากกว่าระยะที่ 1 หรือ 2 ตั้งแต่ 10 เท่าขึ้นไป เชื้อก่อโรคส่วนมากเป็น *Enterobacteriaceae* spp. หากเป็นผู้ป่วยวัยเจริญพันธุ์อาจพบ *Neisseria gonorrheae, Chlamydia trachomatis* ได้ ควรรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อก่อโรค > 3 เดือน ยาที่แนะนำคือ fluoroquinolone เนื่องจากยาแทรกซึมเข้าสู่ต่อมลูกหมากได้ดี เช่น ofloxacin 300 มก. วันละ 2 ครั้ง ciprofloxacin 500 มก. วันละ 2 ครั้ง ยาอื่นที่ใช้ได้คือ co-trimoxazole (single strength) 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง

การรักษาภาวะ Asymptomatic Bacteriuria[12]

หมายถึง การตรวจพบเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะ > 10^5 cfu/mL ติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้งโดยเป็นแบคทีเรียชนิดเดียวกันในเพศหญิง การตรวจพบแบคทีเรียในปัสสาวะ >10^5 cfu/mL เพียงครั้งเดียวในผู้ชาย และการตรวจพบแบคทีเรีย > 10^2 cfu/mL เพียงครั้งเดียวจากปัสสาวะที่เก็บโดยการสวนทั้งหญิงและชาย

ไม่แนะนำให้รักษาภาวะ ASUB ในคนทั่วไปที่ไม่มีอาการ ยกเว้นบางกรณีที่ควรรักษา ได้แก่

1. หญิงมีครรภ์
2. ผู้ป่วยที่จะผ่าตัด transurethral resection of the prostate เนื่องจากหากมีภาวะ ASUB อาจเกิดการติดเชื้อในกระแสโลหิตภายหลังการผ่าตัดได้สูงถึง ร้อยละ 60 จึงแนะนำให้เพาะเชื้อในปัสสาวะก่อนผ่าตัดทุกราย หากพบเชื้อควรให้ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อก่อนผ่าตัดใน 72 ชม. โดยไม่จำเป็นต้องให้ยาต้านจุลชีพต่อหากไม่ได้คาสายสวนภายหลังการผ่าตัด
3. ผู้ป่วยที่จะได้รับการทำหัตถการที่ทางเดินปัสสาวะที่จะมีเลือดออกจากเยื่อบุ
4. หญิงที่ถอดสายสวนปัสสาวะชนิดชั่วคราวออกแล้วนานกว่า 48 ชม. และยังตรวจพบเชื้อ

การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะในโรงพยาบาล

การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะในโรงพยาบาลแตกต่างจากการติดเชื้อนอกโรงพยาบาลคือ ผู้ป่วยส่วนมากมีปัจจัยเสี่ยง เช่น คาสายสวนปัสสาวะ เบาหวานที่ควบคุมได้ไม่ดี เชื้อก่อโรคที่พบบ่อยยังคงเป็น *E. coli*, *Kleibsiella* spp. แต่อาจดื้อยาต้านจุลชีพโดยเฉพาะอย่างยิ่งสายพันธุ์ที่สร้างเอนไซม์ชนิด extended spectrum beta-lactamase (ESBL) นอกจากนี้ยังพบเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus fecalis* เพิ่มมากขึ้น

ยาต้านจุลชีพที่ควรเลือกใช้ขึ้นอยู่กับผลเพาะเชื้อร่วมกับรูปแบบความไวของยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลนั้นๆ เช่น ในโรงพยาบาลที่มีการดื้อยากลุ่ม fluoroquinorone สูง หากพบเชื้อแกรมลบควรเลือกใช้ยา aminoglycoside หรือ cephalosporin ที่ครอบคลุมเชื้อ *P. aeruginosa* เป็นต้น

ภาวะแทรกซ้อน[2]

1. **ฝีรอบไต (Perinephric Abscess)**[14] พบได้น้อย ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือ โรคเบาหวานและนิ่วในไต เกิดตามหลังการติดเชื้อในเนื้อไตหรือกรวยไต ส่วนมากเกิดจากเชื้อแกรมลบจากทางเดินอาหาร อาจพบเชื้อแกรมบวกได้หากเป็นการติดเชื้อทางกระแสโลหิต ผู้ป่วยร้อยละ 25 เกิดจากเชื้อก่อโรคมากกว่า 1 ชนิด ฝีมักอยู่รอบไตใต้ชั้น gerota's fascia แต่อาจแตกเข้าไปใน retroperitoneum ได้ ผู้ป่วยมีลักษณะทางคลินิกของกรวยไตอักเสบเฉียบพลันซึ่งไม่ตอบสนองต่อยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม หรืออาจมีอาการไม่จำเพาะและค่อยเป็นค่อยไป มีเพียงไข้ ปวดบั้นเอว ตรวจปัสสาวะไม่พบความผิดปกติร้อยละ 30 และไม่พบเชื้อจากปัสสาวะได้ร้อยละ 40 ควรรักษาโดยการเจาะดูดหนองหรือผ่าตัดระบายหนอง

2. **ฝีในเนื้อไต (Intrarenal Abscess)** มักเกิดตามหลังการติดเชื้อในกระแสโลหิต ที่พบบ่อยคือ coagulase negative Staphylococci มักพบที่ไตข้างเดียวบริเวณ cortex หากตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ร่วมกับการฉีดสารทึบแสงจะพบการอักเสบและเนื้อตาย (acute focal nephritis หรือ lobar nephronia) และกลายเป็นฝีในที่สุด ซึ่งจะเห็นในเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เป็น hypodensed lesions with ring enhancement ผู้ป่วยมีไข้สูง หนาวสั่น ปวดบั้นเอวและเคาะเจ็บบริเวณดังกล่าว ผู้ป่วยมักไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพเพียงอย่างเดียว หรือมีการตอบสนองช้า ควรรักษาโดยการเจาะดูดหนองหรือผ่าตัดระบายหนอง

3. **Emphysematous Pyelonephritis** พบน้อยมาก มักพบในผู้ป่วยโรคเบาหวาน และมีภาวะอุดกั้นทางเดินปัสสาวะร่วมด้วย เกิดจากการอักเสบเป็นหย่อมๆของเนื้อไตจากแบคทีเรียร่วมกับมีแก๊สในไตและเนื้อเยื่อโดยรอบจากการเอกซเรย์ธรรมดา เชื้อก่อโรคที่สำคัญ คือ gas-producing facultative anaerobe *E. coli* แต่อาจพบเชื้ออื่นได้บ้าง เช่น *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Citrobacter* spp. ภาวะนี้มีอัตราตายสูงร้อยละ 70 แม้จะให้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมร่วมกับการตัดไตอย่างเร่งด่วน

การกลับเป็นซ้ำและติดเชื้อใหม่[2]

1. **การกลับเป็นซ้ำ (Relapse)** คือ การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะจากเชื้อเดิมเนื่องจากไม่สามารถกำจัดเชื้อได้หมด มักเกิดหลังหยุดยาต้านจุลชีพใน 1-2 สัปดาห์ สาเหตุสำคัญคือ ใช้ยาต้านจุลชีพไม่เหมาะสม มีความผิด

ปกติของทางเดินปัสสาวะ และต่อมลูกหมากติดเชื้อ

2. การติดเชื้อใหม่ (Re-infection) คือ การเป็นโรคติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะจากเชื้อใหม่ซึ่งอาจจะเป็นสายพันธุ์ใหม่หรือสายพันธุ์เดิมก็ได้ แบ่งได้เป็น 2 ชนิด

- ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อใหม่ปีละ 2-3 ครั้ง หากตรวจไม่พบความผิดปกติของทางเดินปัสสาวะ แนะนำให้รักษาเป็นครั้งคราว ไม่จำเป็นต้องตรวจคัดกรองโดยการเพาะหาเชื้อจากปัสสาวะเป็นระยะ นอกจากหญิงมีครรภ์
- ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อปีละหลายครั้งหรือกลับเป็นซ้ำภายหลังหยุดยาไม่นาน อาจกินยาป้องกันการติดเชื้อในระยะยาว

การป้องกันการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ[15]

1. กำจัดปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ เช่น ไม่กลั้นปัสสาวะ ปัสสาวะทิ้งหลังมีเพศสัมพันธ์ หลีกเลี่ยงการคาสายสวนปัสสาวะ แก้ไขความผิดปกติของทางเดินปัสสาวะ ควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวาน

2. การดื่มน้ำ cranberry มีข้อมูลว่าอาจช่วยลดอัตราการติดเชื้อในหญิงที่มีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะซ้ำๆ อย่างไรก็ดีข้อมูลจาก Cochrane systematic review พบว่าการติดเชื้อที่ลดลงไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ[16]

3. การใช้ยาต้านจุลชีพ

- หญิงที่มีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะซ้ำๆ หลังมีเพศสัมพันธ์ แนะนำให้ใช้สูตรยา ดังต่อไปนี้

- Post coital amtimicrobial prophylaxis โดยแนะนำให้ปัสสาวะทิ้งร่วมกับกินยาภายหลังการมีเพศสัมพันธ์ เช่น co-trimoxazole (400/80) 1 เม็ด หรือ ciprofloxacin 250 มก. 1 เม็ดทันที

- Continuous antimicrobial prophylaxis ใช้ในกรณี fail post-coital regimen สูตรที่แนะนำ คือ

- Co-trimoxazole (400/80) กิน 1/2 เม็ด ก่อนนอน หรือสัปดาห์ละ 3 ครั้ง

- Nitrofurantoin (100 มก.) กิน 1 เม็ด ก่อนนอน หรือสัปดาห์ละ 3 ครั้ง

- Norfloxacin (200 มก.) กิน 1 เม็ด ก่อนนอน หรือสัปดาห์ละ 3 ครั้ง

- ผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ เช่น ผู้ป่วยภยันตรายต่อไขสันหลัง ผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนไต ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องคาสายสวนปัสสาวะ อาจได้ประโยชน์จากการใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อป้องกันการติดเชื้อ อย่างไรก็ดีควรพิจารณาถึงผลข้างเคียง และปัญหาด้านจุลชีพดื้อยาที่อาจจะตามมา

4. Estrogen vaginal cream หรือชนิดกิน มีข้อมูลว่าช่วยลดการติดเชื้อในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะซ้ำๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 2008;36:309-32.
2. Sobel JD, Kaye D. Urinary Tract Infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Doughlas, and Bennetts Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2010:957-85.
3. Cohen TD, Preminger GM. Struvite calculi. Semin Nephrol 1996;16:425-34.
4. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. Clin Infect Dis 2004;38:1150-8.
5. Carroll K, Hale D, VonBoerum D, Reich G, Hamilton L, Matsen J. Laboratory evaluation of urinary tract infections in an ambulatory clinic. Am J Clin Pathol 1994;101:100-3.
6. Kanel KT, Kroboth FJ, Schwentker FN, Lecky JW. The intravenous pyelogram in acute pyelonephritis. Arch Intern Med 1988;148:2144-8.
7. Kawashima A, LeRoy AJ. Radiologic evaluation of patients with renal infections. Infect Dis Clin North Am 2003;17:433-56.
8. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis 1992;15 Suppl 1:S216-27.
9. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2011;52:e103-20.
10. MacLean AB. Urinary tract infection in pregnancy. Int J Antimicrob Agents 2001;17:273-6; discussion 6-7.
11. Kremery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. Int J Antimicrob Agents 2001; 17:279-82.
12. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis 2005;

40:643-54.
13. Rubenstein JN, Schaeffer AJ. Managing complicated urinary tract infections: the urologic view. Infect Dis Clin North Am 2003;17:333-51.
14. Sheinfeld J, Erturk E, Spataro RF, Cockett AT. Perinephric abscess: current concepts. J Urol 1987;137:191-4.
15. Stapleton A. Novel approaches to prevention of urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am 2003;17:457-71.
16. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10:CD001321.

86 Intraabdominal Infection

รุจิภาส สิริจตุภัทร

บทนำ

การติดเชื้อในช่องท้องเป็นปัญหาทางโรคติดเชื้อที่ได้รับปรึกษาบ่อย มีหลายรูปแบบทั้งภาวะเยื่อบุช่องท้องอักเสบ (peritonitis) ฝีในท้อง (intraperitoneal abscess) หรือฝีที่อวัยวะในช่องท้อง (visceral abscess)

เยื่อบุช่องท้องอักเสบ (Peritonitis)

แบ่งเป็น 3 ประเภท ได้แก่

1. Primary Peritonitis

1.1 Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)

คำจำกัดความ เยื่อบุช่องท้องอักเสบที่ไม่ได้เกิดจากการรั่วหรือความผิดปกติของอวัยวะภายใน

เชื้อก่อโรค เป็นการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดเดียว ที่พบบ่อยที่สุดคือ เชื้อแกรมลบจากลำไส้ (ร้อยละ 60-70) โดยเฉพาะ *E. coli*, *Klebsiella pneumonia* เชื้อแกรมบวกพบได้ร้อยละ 25 ส่วนใหญ่เกิดจาก *Streptococcus* spp. โดยเฉพาะ *S. pneumoniae* อาจพบสาเหตุจากเชื้อ enterococci ได้บ้าง ส่วน *Staphylococcus aureus* และ anaerobes พบได้น้อยมาก (ร้อยละ 2-5)

ระบาดวิทยาและลักษณะทางคลินิก

- พบบ่อยในผู้ป่วยตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง แต่อาจพบได้ในผู้ป่วย nephrotic syndrome ที่มีน้ำในช่องท้อง ส่วนในภาวะหัวใจล้มเหลว หรือมะเร็งพบน้อยมาก
- ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ โรคตับแข็ง Child-Pugh class C ระดับของโปรตีนของน้ำในช่องท้อง < 1 กรัม/ดล. เลือดออกในทางเดินอาหาร การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ได้รับการใส่สายสวนหลอดเลือด และเคยเป็น SBP มาก่อน
- อาการและอาการแสดงไข้เป็นอาการที่พบบ่อยที่สุด (ร้อยละ 70-80) ปวดท้อง (ร้อยละ 60) ซึมจาก hepatic encephalopathy (ร้อยละ 54) ส่วน abdominal tenderness พบได้ร้อยละ 50 ผู้ป่วยร้อยละ 10 ไม่มีอาการและอาการแสดงใดๆ ดังนั้นผู้ป่วยตับแข็งที่มีอาการแย่ลงโดยที่ไม่พบสาเหตุอื่น ควรได้รับการเจาะตรวจน้ำในช่องท้องเพื่อตรวจหา SBP เสมอ

การวินิจฉัย จากอาการ อาการแสดงและการตรวจน้ำในช่องท้อง

การตรวจน้ำเจาะท้อง

- ตรวจนับจำนวนเซลล์และแยกชนิดเม็ดเลือดขาว แอลบูมิน โปรตีน ตรวจย้อมสีแกรมและส่งเพาะเชื้อ
- เกณฑ์วินิจฉัย SBP คือ นิวโตรฟิลใน > 250 เซลล์/ลบ.มม. ร่วมกับเพาะเชื้อขึ้นจากน้ำในช่องท้อง (**ตารางที่ 86.1**)
- การย้อมสีแกรมมีโอกาสผลบวกน้อยเพียงร้อยละ 20-40
- การเพาะเชื้อแบคทีเรียจากน้ำเจาะท้องมีโอกาสผลบวกร้อยละ 50-60
- ผู้ป่วยควรได้รับการเพาะเชื้อจากเลือดด้วยเนื่องจากพบได้ร้อยละ 50
- ลักษณะที่ทำให้สงสัยภาวะ secondary peritonitis
  - เพาะเชื้อพบเชื้อหลายชนิด
  - ตรวจน้ำในท้องพบอย่างน้อย 2 ใน 3 ของลักษณะต่อไปนี้ โปรตีน > 1 กรัม/ดล., LDH สูงกว่าค่าปกติสูงสุดในเลือด, กลูโคส < 50 มก./ดล. ซึ่งเกณฑ์วินิจฉัยทั้ง 3 ข้อมีความไวร้อยละ 96-100 ความจำเพาะร้อยละ 40 ในการวินิจฉัย secondary peritonitis ที่มีการทะลุของลำไส้ แต่ความไวจะลดเหลือร้อยละ 50 ถ้าไม่มีลำไส้ทะลุ
  - ตรวจน้ำในท้องพบ CEA > 5 นก./มล. หรือ AFP > 240 ยูนิต/ลิตร มีความไวร้อยละ 92 ความจำเพาะร้อยละ 88 ในการวินิจฉัยภาวะลำไส้ทะลุ แต่ไม่มีประโยชน์ถ้าไม่มีการทะลุของลำไส้
  - จำนวนนิวโตรฟิลในน้ำไม่ลดลงหลังได้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสมแล้ว 48 ชม. (แต่ไม่จำเป็นต้องเจาะท้องตรวจซ้ำในผู้ป่วย SBP ที่ตอบสนองต่อการรักษาดี)

การรักษา ให้ empirical therapy ด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่ม third generation cephalosporin เช่น cefotaxime 2 กรัมฉีดทางหลอดเลือดดำทุก 8 ชม. หรือ ceftriaxone 2 กรัมวันละครั้ง เมื่อทราบผลเพาะเชื้อจึงปรับเปลี่ยนยาตาม

ตารางที่ 86.1 ลักษณะต่างๆของการติดเชื้อของน้ำในช่องท้อง (ascitic fluid infection)

ชนิดของการติดเชื้อ	ปริมาณนิวโตรฟิล (เซลล์/ลบ.มม)	ผลเพาะเชื้อจากน้ำในช่องท้อง	การรักษา
Spontaneous bacterial peritonitis (SBP)	≥ 250	บวก (เชื้อชนิดเดียว)	ยาปฏิชีวนะ
Culture-negative neutrocytic ascites (CNNA)	≥ 250	ลบ	ยาปฏิชีวนะ
Monomicrobial non-neutrocytic bacterascites (MNB)	< 250	บวก (เชื้อชนิดเดียว)	มีอาการ: ยาปฏิชีวนะ ไม่มีอาการ: ติดตามอาการและเจาะน้ำในท้องซ้ำ
Secondary peritonitis	≥ 250	บวก (เชื้อหลายชนิด)	ผ่าตัดและให้ยาปฏิชีวนะ
Polymicrobial bacterascites	< 250	บวก (เชื้อหลายชนิด)	เกิดจากเจาะเข้าลำไส้โดยบังเอิญ พบได้ 1 ใน 1,000 สามารถหายได้เอง

ตารางที่ 86.2 การรักษา spontaneous bacterial peritonitis

การรักษา	ยาที่แนะนำ	ยาทางเลือก
Empirical therapy	Cefotaxime 2 กรัมฉีดทางหลอดเลือดดำทุก 8 ชม. × 5 วัน	Ceftriaxone 2 กรัมฉีดทางหลอดเลือดดำวันละครั้ง × 5 วัน
Uncomplicated SBP*	Ofloxacin 400 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง × 8 วัน	Ciprofloxacin 500 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง หรือ Levofloxacin 500 มก. รับประทานวันละครั้ง
Nosocomial SBP	Carbapenem หรือ Piperacillin/tazobactam	ขึ้นกับความไวของเชื้อจุลชีพในร.พ.

*เป็น community-acquired SBP ที่ไม่มีลักษณะต่อไปนี้ คือ ช็อก, อิเลียส, เลือดออกในทางเดินอาหาร, hepatic encephalopathy >grade 2), และ serum creatinine > 3 มก./ดล.

ความเหมาะสมต่อไป (**ตารางที่ 86.2**) โดยทั่วไปรักษานาน 5 วัน แต่ถ้ามีติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยรักษานาน 10-14 วัน

การป้องกัน ให้ยาปฏิชีวนะ เช่น norfloxacin, co-trimoxazole หรือ ceftriaxone ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (**ตารางที่ 86.3**)

1.2 Peritoneal Dialysis - associated Peritonitis

คำจำกัดความ เยื่อบุช่องท้องอักเสบในผู้ป่วยที่ล้างไตทางหน้าท้อง

เชื้อก่อโรค มักเป็นการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดเดียวที่พบบ่อยที่สุดคือ แบคทีเรียแกรมบวกโดยเฉพาะ coagulase-negative staphylococci (ร้อยละ 30), *S. aureus* (ร้อยละ 10) และ streptococci บางครั้งอาจเกิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ เช่น *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* หรือเชื้อรา *Candida* spp. ได้

ระบาดวิทยาและลักษณะทางคลินิก

- ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ มี exit site infection, สูงอายุ, เบาหวาน หัวใจล้มเหลว โรคปอด ซีด และ hypoalbuminemia
- อาการและอาการแสดง ส่วนใหญ่มาด้วยน้ำยาล้างไตขุ่นและปวดท้อง อาจไม่มีไข้ ตรวจพบ generalized abdominal tenderness บางรายอาจตรวจพบลักษณะอักเสบที่ exit site และ tunnel ของสายล้างไต

การวินิจฉัย อาการ อาการแสดง และการตรวจน้ำล้างไต

- เกณฑ์วินิจฉัย คือ จำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำยาล้างไต > 100 เซลล์/ลบ.มม. และเป็นนิวโตรฟิล > ร้อยละ 50
- การย้อมสีแกรมมีโอกาสผลบวกน้อย แต่บางครั้งอาจพบเชื้อราได้จากการย้อม

ตารางที่ 86.3 การป้องกันภาวะ spontaneous bacterial peritonitis

ข้อบ่งชี้	ยาที่แนะนำ	ยาทางเลือก	ระยะเวลาที่ให้
เคยเป็น SBP	Norfloxacin 400 มก. รับประทานวันละครั้ง	TMP-SMX DS 1 เม็ดรับประทานวันละครั้ง Ciprofloxacin 500 มก. รับประทานวันละครั้ง Levofloxacin 250 มก. รับประทานวันละครั้ง	ให้ไปเรื่อยๆหากยังตรวจพบน้ำในท้อง
โรคตับรุนแรง*	Norfloxacin 400 มก. รับประทานวันละครั้ง	TMP-SMX DS 1 tab OD Ciprofloxacin 500 มก. รับประทานวันละครั้ง Levofloxacin 250 มก. รับประทานวันละครั้ง	ให้ไปเรื่อยๆหากยังตรวจพบน้ำในท้อง
เลือดออกในทางเดินอาหาร	Ceftriaxone 2 กรัมฉีดทางหลอดเลือดดำวันละครั้ง	Norfloxacin 400 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง (เมื่ออาการคงที่) Ciprofloxacin 500 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง (เมื่ออาการคงที่)	7 วัน

*โรคตับรุนแรงคือ ตรวจพบโปรตีนในน้ำในท้อง < 1.5 กรัม/ดล. ร่วมกับอย่างน้อย 1 ข้อต่อไปนี้: serum creatinine ≥ 1.2 มก./ดล., BUN ≥ 25 มก./ดล., sodium ≥ 130 mEq/L หรือ Child-Pugh ≥ 9 คะแนนร่วมกับ bilirubin ≥ 3 มก./ดล.
TMP-SMX = Trimetroprim/Sulfamethoxazole

- การเพาะเชื้อจากน้ำล้างไตมีโอกาสผลบวกร้อยละ 90
- การเพาะเชื้อจากเลือดพบผลบวกน้อย แต่ควรเพาะเชื้อจากเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis

การรักษา

- ให้ยา empirical therapy โดยเลือกยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบและคำนึงถึงปัจจัยเสี่ยงเชื้อดื้อยาด้วย แนะนำให้ยาใส่ทางสายล้างไต (intraperitoneal antibiotic administration) ยาที่แนะนำเบื้องต้น คือ cefazolin ร่วมกับ ceftazidime ผสมในน้ำยาล้างไต ซึ่งขนาดของยาขึ้นกับวิธีล้างไต หากสงสัยเชื้อ MRSA ควรใช้ vancomycin เมื่อทราบผลเพาะเชื้อจึงปรับเปลี่ยนยาปฏิชีวนะตามความเหมาะสมต่อไป
- ในผู้ป่วยที่มีอาการติดเชื้อรุนแรงควรให้ยาทางหลอดเลือดดำ เนื่องจากอาจมีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย
- ระยะเวลาในการให้ยาปฏิชีวนะขึ้นกับการตอบสนองต่อการรักษาและชนิดของเชื้อก่อโรค หากรักษาถูกต้องผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการรักษาอย่างรวดเร็ว โดยทั่วไปรักษาประมาณ 2 สัปดาห์ สำหรับการติดเชื้อ *S. aureus*, gram negative bacilli, enterococci หรือเชื้อราให้รักษา 3 สัปดาห์
- ข้อบ่งชี้ในการเอาสายล้างไตออก
  - Refractory peritonitis ไม่ตอบสนองการรักษาหลังจากให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมแล้ว 5 วัน
  - Relapsing peritonitis เกิดการติดเชื้อซ้ำจากเชื้อชนิดเดิมภายใน 4 สัปดาห์หลังจากรักษาการติดเชื้อรอบที่แล้ว
  - Refractory exit site หรือ tunnel infection
  - Fungal peritonitis

2. Secondary Peritonitis

คำจำกัดความ เยื่อบุช่องท้องอักเสบที่เกิดจากการรั่วหรือความผิดปกติของอวัยวะภายใน เช่น กระเพาะอาหารทะลุ ไส้ติ่งอักเสบแตก หรือลำไส้ทะลุ เป็นต้น

เชื้อก่อโรค มักเป็นการติดเชื้อแบคทีเรียหลายชนิด ได้แก่ เชื้อแกรมลบจากลำไส้โดยเฉพาะ *E. coli* เชื้อแกรมบวก เช่น streptococci หรือ enterococci รวมทั้งเชื้อ anaerobes ซึ่งการติดเชื้อกลุ่ม anaerobes จะพบในภาวะที่มีการทะลุของลำไส้เล็กส่วนปลาย ไส้ติ่ง ลำไส้ใหญ่ และทางเดินอาหารส่วนต้นที่มีการอุดตันหรืออิเลียส สำหรับผู้ป่วยที่ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ ได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อน หรือมีอาการรุนแรงอาจเกิดการติดเชื้อจาก *P. aeruginosa* ได้ ในผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อหลังผ่าตัดช่องท้องเชื้อที่พบได้ได้แก่ เชื้อแกรมลบดื้อยา, MRSA รวมทั้งเชื้อ *Candida* spp.

ระบาดวิทยาและลักษณะทางคลินิก

- เป็นการติดเชื้อนอกโรงพยาบาลร้อยละ 70 และในโรงพยาบาลร้อยละ 30
- อาการและอาการแสดง ในระยะแรก ผู้ป่วยจะมีอาการจากโรคในช่องท้องที่เป็นต้นเหตุของเยื่อบุช่องท้องอักเสบ เช่น ไส้ติ่งอักเสบ หลังจากเกิด secondary peritonitis ผู้ป่วยจะมีอาการปวดท้องรุนแรงโดยเฉพาะเมื่อไอ จาม

หรือเคลื่อนไหวร่างกาย มีไข้และอาการของ sepsis คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด ไม่ถ่ายอุจจาระ ไม่ผายลม ตรวจร่างกายพบ abdominal tenderness, rebound tenderness, rigidity พบมีการลดลงของ bowel sound บางครั้งอาจตรวจพบ loss of liver dullness ในรายที่มีการทะลุของอวัยวะภายใน

การวินิจฉัย จากอาการ อาการแสดงและการตรวจทางรังสีวิทยา ทั้งภาพรังสีช่องท้อง หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (มีความไวร้อยละ 85) อาจไม่จำเป็นต้องเจาะช่องท้องเพื่อวินิจฉัยยกเว้นสงสัยภาวะ hemoperitoneum ร่วมด้วย

การรักษา การผ่าตัดแก้ไขร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะอย่างรวดเร็ว

- การเลือกยาปฏิชีวนะขึ้นกับลักษณะของการติดเชื้อ ความรุนแรงของโรคและปัจจัยเสี่ยงที่จะมีเชื้อก่อโรคดื้อยา รวมทั้งแบบแผนความไวของยาปฏิชีวนะในแต่ละสถานพยาบาล (**ตารางที่ 86.4**)
- ระยะเวลาให้ยาปฏิชีวนะขึ้นกับการตอบสนองของการรักษาและการควบคุมแหล่งติดเชื้อ หากได้รับการผ่าตัดเร็วและควบคุมแหล่งติดเชื้อได้ดีให้ยานาน 4-7 วัน แต่ในกรณีที่ได้รับการผ่าตัดช้าควรให้ยาปฏิชีวนะนาน 7-14 วัน หากไม่สามารถควบคุมแหล่งติดเชื้อได้การรักษามักได้ผลไม่ดี

3. Tertiary Peritonitis

คำจำกัดความ เยื่อบุช่องท้องอักเสบที่ยังไม่ดีขึ้นหรือเกิดซ้ำทั้งที่สามารถควบคุมแหล่งของการติดเชื้อและได้รับการรักษา primary หรือ secondary peritonitis อย่างเหมาะสมแล้วอย่างน้อย 48 ชม.

เชื้อก่อโรค เป็นการติดเชื้อในโรงพยาบาล เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา เช่น *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, MRSA และ enterococci รวมทั้งเชื้อ *Candida* spp.

ระบาดวิทยาและลักษณะทางคลินิก

- พบในผู้ป่วยหลังผ่าตัดที่รับการรักษาในโรงพยาบาล มักเป็นผู้ป่วยหนักและมีภูมิคุ้มกันต่ำทำให้ไม่สามารถกำจัดเชื้อได้
- อาการและอาการแสดง ผู้ป่วยจะยังมีอาการอักเสบที่ยังไม่ดีขึ้น ไม่ตอบสนองต่อการรักษา มีการทำงานของอวัยวะต่างๆล้มเหลว บางรายอาจมีภาวะ sepsis โดยไม่พบสาเหตุ

การวินิจฉัย จากอาการ อาการแสดงที่ทำให้สงสัย ต้องอาศัยการตรวจทางรังสีวิทยา เช่น เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่วยแยกการติดเชื้อ secondary peritonitis ที่ยังไม่สามารถควบคุมแหล่งของการติดเชื้อได้ และควร

ตารางที่ 86.4 การรักษา secondary peritonitis

ลักษณะของการติดเชื้อ	Monotherapy	Combination therapy*
Community acquired, mild to moderate infection (APACHE II < 15)	Ceftoxitin Ertapenem Moxifloxacin Tigecycline	Ceftriaxone / Cefotaxime ร่วมกับ Metronidazole Ciprofloxacin / Levofloxacin ร่วมกับ Metronidazole
Community acquired, severe infection (APACHE II >15) หรือเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง**	Imipenem Meropenem Doripenem Piperacillin/tazobactam	Cefepime / Ceftazidime ร่วมกับ Metronidazole Ciprofloxacin / Levofloxacin ร่วมกับ Metronidazole
Health care-associated infection*** (เกิดขึ้นหลังจากนอน รพ. > 48 ช. หรือหลังทำหัตถการ)	Imipenem Meropenem Doripenem Piperacillin/tazobactam	Cefepime / Ceftazidime ร่วมกับ Metronidazole Ciprofloxacin / Levofloxacin ร่วมกับ Metronidazole

*เนื่องจากเชื้อก่อโรคโดยเฉพาะ *E. coli* และ *Klebsiella* spp. ดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolone มากกว่าในอดีต การใช้ยานี้เพื่อรักษาแบบ empirical therapy ในประเทศไทยอาจไม่เหมาะสม

**ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงได้แก่ ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันผิดปกติ ได้รับยาปฏิชีวนะภายใน 90 วันที่ผ่านมา หรือได้รับการผ่าตัดแก้ไขช้ากว่า 24 ชม.

***ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อหลังผ่าตัด ควรให้ยารักษาเชื้อ MRSA เช่น vancomycin ทุกราย และพิจารณาให้ยาต้านเชื้อราในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ได้อาหารทางหลอดเลือดดำ หรือได้ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์กว้างมาก่อน

ส่งเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจจากช่องท้องและเลือดเพื่อวินิจฉัยเชื้อก่อโรคดื้อยา

การรักษา ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องรักษาด้วยการผ่าตัด เนื่องจากสามารถควบคุมแหล่งของการติดเชื้อได้แล้ว การให้ยาปฏิชีวนะแบบ empirical therapy ที่ครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล ยาที่แนะนำคือ ยา imipenem หรือ meropenem ร่วมกับยา vancomycin ในรายที่มีอาการรุนแรงหรือได้ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์กว้างมาก่อนควรให้ยาต้านเชื้อราร่วมด้วย จากนั้นปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพตามความเหมาะสมหลังทราบผลเพาะเชื้อ ระยะเวลาให้ยาปฏิชีวนะขึ้นกับการตอบสนองการรักษาเป็นสำคัญ

ฝีในช่องท้อง (Intraperitoneal Abscess)

คำจำกัดความ ภาวะแทรกซ้อนของเยื่อบุช่องท้องอักเสบหรือโรคของอวัยวะภายในช่องท้อง เช่น ไส้ติ่งอักเสบ diverticulitis ตับอ่อนอักเสบ เป็นต้น

เชื้อก่อโรค มักเป็นการติดเชื้อหลายชนิดร่วมกันทั้งแบคทีเรียแกรมลบและแกรมบวก เชื้อที่สำคัญคือ เชื้อกลุ่ม anaerobes (ร้อยละ 60-70) ที่พบบ่อยที่สุดคือ *Bacteroides fragilis*

ระบาดวิทยาและลักษณะทางคลินิก

- ตำแหน่งของฝีในช่องท้องขึ้นกับโรคที่เป็นสาเหตุและทิศทางการระบายของหนอง เช่น ฝีในช่องท้องที่เกิดจากไส้ติ่งอักเสบมักเป็นที่ท้องน้อยด้านขวาและอุ้งเชิงกราน เป็นต้น
- อาการและอาการแสดง ไข้สูงเป็นบางครั้งคราว หนาวสั่น ปวดท้องและกดเจ็บที่หน้าท้องบริเวณที่มีฝี อาการเฉพาะที่ขึ้นกับตำแหน่งของฝี เช่น subphrenic abscess อาจมีอาการทางระบบหายใจ

การวินิจฉัย จากอาการ อาการแสดง และการตรวจทางรังสีวิทยาทั้งอัลตราซาวน์หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ช่วยบอกตำแหน่งของฝีในท้อง นอกจากนี้ควรส่งเพาะเชื้อจากหนองและเลือดร่วมด้วย

การรักษา การรักษาที่สำคัญคือการระบายหนองทั้งการเจาะผ่านผิวหนัง (percutaneous drainage) หรือผ่าตัด ซึ่งการเจาะและใส่สายสวนระบายหนองสามารถใช้รักษาฝีในท้องได้ผลดีร้อยละ 80-90 ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อ *B. fragilis* และเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae และปรับเปลี่ยนยาปฏิชีวนะตามความเหมาะสมหลังทราบผลเพาะเชื้อ

ฝีที่อวัยวะภายในช่องท้อง (Visceral Abscess)

1. ฝีในตับ (Liver Abscess)

แบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ amebic liver abscess กับ pyogenic liver abscess

1.1 Amebic Liver Abscess

คำจำกัดความ ฝีที่ตับจากเชื้ออะมีบา

เชื้อก่อโรค *Entamoeba histolytica*

ระบาดวิทยาและลักษณะทางคลินิก

- พบในประเทศเขตร้อน พบในเพศชายมากกว่าหญิง
- อาการและอาการแสดง ส่วนใหญ่มีอาการเฉียบพลันภายใน 2 สัปดาห์ มาด้วยไข้ เจ็บใต้ชายโครงขวา น้ำหนักลด ผู้ป่วยร้อยละ 15-35 มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย พบว่าร้อยละ 10-15 มีอาการตัวตาเหลือง ลักษณะทางคลินิกแยกได้ยากจาก pyogenic liver abscess

การวินิจฉัย จากอาการ อาการแสดง และการตรวจอัลตราซาวน์หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ พบฝีที่ตับซึ่งมักเป็นฝีเดียวขนาดใหญ่ที่ตับกลีบขวา แต่ไม่จำเพาะกับเชื้อนี้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ

- การตรวจอุจจาระเพื่อหาซีสต์ของ *E. histolytica* มีโอกาสผลบวกเพียงร้อยละ 15-30 และลักษณะของซีสต์ไม่สามารถแยกกับ *Entamoeba dispar* ซึ่งเป็นเชื้อที่ไม่ก่อโรคได้
- การตรวจซีโรโลยีต่อเชื้อ *E. histolytica* มีความไวและความจำเพาะร้อยละ 95 แต่การให้ผลบวกเพียงแค่บ่งชี้ว่ามีการติดเชื้อนี้มาก่อน ไม่สามารถใช้ยืนยันการวินิจฉัยได้
- การเจาะดูดหนองจากฝีในตับเพื่อตรวจหาเชื้อก่อโรคและแยกโรคกับ pyogenic liver abscess ซึ่งมีโอกาสที่จะตรวจพบเชื้ออะมีบาจากหนองร้อยละ 15

การรักษา Metronidazole 750 มก. รับประทานวันละ 3 ครั้งนาน 10 วัน ไม่จำเป็นต้องระบายหนองถ้าไม่มีภาวะแทรกซ้อนหรือมีฝีขนาดใหญ่มากที่ตับกลีบซ้าย เนื่องจากอาจแตกเข้าช่องเยื่อหุ้มหัวใจได้

1.2 Pyogenic Liver Abscess

คำจำกัดความ ฝีที่ตับจากเชื้อแบคทีเรีย

เชื้อก่อโรค มักเป็นการติดเชื้อหลายชนิดร่วมกันเชื้อที่พบบ่อยคือ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ส่วนเชื้อ anaer-

obes ที่พบบ่อยคือ *B. fragilis* สำหรับฝีที่ตับที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียชนิดเดียว มักเกิดจากเชื้อ *S. aureus, K. pneumoniae* หรือ *Burkholderia pseudomallei* ซึ่งมักพบในผู้ป่วยเบาหวาน

ระบาดวิทยาและลักษณะทางคลินิก

- มักเป็นภาวะแทรกซ้อนของการติดเชื้อทางเดินน้ำดี การติดเชื้อในกระแสเลือด การติดเชื้อลุกลามจากอวัยวะใกล้เคียง การบาดเจ็บที่ตับ แต่บางรายอาจไม่พบสาเหตุ
- อาการและอาการแสดง มีอาการเฉียบพลันหรือเรื้อรังก็ได้ ส่วนใหญ่มาด้วยไข้ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร น้ำหนักลดและมักไม่มีอาการเฉพาะที่ สำหรับอาการ classic triad คือ ไข้ กดเจ็บใต้ชายโครงขวา มีอาการตัวตาเหลือง พบได้เพียงร้อยละ 10

การวินิจฉัย จากอาการ อาการแสดง และการตรวจอัลตราซาวนด์หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ พบฝีที่ตับซึ่งพบว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยเป็นฝีเดี่ยวและส่วนมากเป็นที่ตับกลีบขวา รองลงมาเป็นที่ตับกลีบซ้ายและ caudate lobe ตามลำดับ บางครั้งอาจพบฝีหลายตำแหน่ง การเพาะเชื้อจากเลือดสามารถพบเชื้อก่อโรคได้ร้อยละ 50

การรักษา การผ่าตัดหรือเจาะระบายหนองร่วมกับให้ยาปฏิชีวนะ การเลือกยา empirical therapy ขึ้นกับสาเหตุของฝีที่ตับ คือ

- *สาเหตุจากการติดเชื้อที่ทางเดินน้ำดี*ให้ยาปฏิชีวนะครอบคลุมเชื้อ Enterobacteriaceae, enterococci และ anaerobes
- *สาเหตุจากการติดเชื้อที่ลำไส้หรืออุ้งเชิงกราน*ให้ยาที่ครอบคลุมเชื้อ Enterobacteriaceae และ anaerobes เช่น ceftriaxone ร่วมกับ metronidazole หรือยากลุ่ม carbapenem ถ้ามีโอกาสติดเชื้อดื้อยาหรือมีอาการรุนแรง
- *สาเหตุจากการติดเชื้อในกระแสเลือด* ควรให้ยาครอบคลุมเชื้อ *S. aureus* และหากสงสัย melioidosis ควรใช้ยา ceftazidime, cefoperazone/sulbactam หรือ imipenem ในการรักษา

ระยะเวลาในการรักษา ผู้ป่วยควรได้รับยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำนาน 2-3 สัปดาห์ และเปลี่ยนเป็นยากินจนครบประมาณ 4-6 สัปดาห์ แต่หากเป็น melioidosis ให้รักษานาน 20 สัปดาห์

2. ฝีในม้าม (Splenic Abscess)

เชื้อก่อโรค มักเป็นการติดเชื้อชนิดเดียว เชื้อที่พบบ่อยคือ *S. aureus* และ *Streptococcus* spp. ในประเทศไทยเชื้อที่สำคัญอีกชนิดคือ *Burkholderia pseudomallei* โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ส่วนเชื้อ *Salmonella* spp., *E. coli* พบรองลงมา เชื้อ anaerobes พบได้น้อย สำหรับในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำอาจเกิดจากเชื้อรา เช่น *Candida* spp., *Aspergillus* spp. เป็นต้น และในผู้ป่วยโรคเอดส์อาจเกิดจากเชื้อ *Salmonella* spp., mycobacteria และเชื้อฉวยโอกาสอื่นๆ

ระบาดวิทยาและลักษณะทางคลินิก

- ส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อในกระแสเลือดและมีการติดเชื้อแพร่กระจาย แหล่งของเชื้อก่อโรคที่พบบ่อย คือ ลิ้นหัวใจอักเสบ การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะหรือทางเดินอาหาร และแผลผ่าตัดติดเชื้อ นอกจากนี้ยังอาจเกิดจากการได้รับบาดเจ็บที่ม้ามหรือการติดเชื้อที่แพร่กระจายจากอวัยวะใกล้เคียง
- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดฝีที่ม้าม คือ ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันผิดปกติ เช่น เอดส์ เบาหวาน ได้ยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยโรค hemoglobinopathy และผู้ป่วยที่ฉีดยาเสพติดเข้าเส้น
- อาการและอาการแสดง ผู้ป่วยเกือบทุกรายมีไข้ อาจไม่มีอาการอื่นร่วมด้วย อาจมีอาการไม่จำเพาะ เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร อาการกดเจ็บที่ใต้ชายโครงซ้ายและม้ามโตจะพบเพียงร้อยละ 50

การวินิจฉัย จากอาการ อาการแสดง การตรวจทางรังสีมีประโยชน์มากในการวินิจฉัย

- การตรวจภาพรังสีทรวงอก ผิดปกติร้อยละ 50-80 และการตรวจภาพรังสีช่องท้องพบความผิดปกติร้อยละ 25 โดยพบ infiltrates ที่ปอดซ้ายด้านล่าง อาจพบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือกะบังลมด้านซ้ายสูงขึ้น
- การตรวจอัลตราซาวนด์ มีความไวร้อยละ 75-93
- การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ มีความไว > ร้อยละ 90

การรักษา การผ่าตัดหรือเจาะระบายหนองร่วมกับให้ยาปฏิชีวนะ การเลือกยา empirical therapy ควรให้ยาที่ครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่สงสัย เช่น cloxacillin ร่วมกับ ceftazidime หรือ imipenem ระยะเวลาในการให้ยาปฏิชีวนะไม่แน่นอน ขึ้นกับอาการของผู้ป่วยและการตอบสนองการรักษา ผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้ามมีแนวโน้มที่จะได้รับยาปฏิชีวนะสั้นกว่าผู้ที่ได้รับการระบายหนองโดยการเจาะ เนื่องจากได้รับการกำจัดเชื้อออกจากม้ามทั้งหมด

3. ฝีที่ไตและฝีรอบไต (Renal and Perinephric Abscess)

เชื้อก่อโรค ส่วนมากเป็นการติดเชื้อชนิดเดียว เชื้อที่พบบ่อยคือ *E. coli*, *Klebsiella* spp. และ *Proteus* spp. ซึ่งเป็นเชื้อที่เป็นสาเหตุของทางเดินปัสสาวะติดเชื้อ

ระบาดวิทยาและลักษณะทางคลินิก

- ส่วนใหญ่เป็นภาวะแทรกซ้อนของการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ
- ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดฝีรอบไต คือ นิ่วในไต ความผิดปกติของทางเดินปัสสาวะ ทางเดินปัสสาวะอุดกั้น และเบาหวาน
- อาการและอาการแสดง ไข้ ปวดบั้นเอวหรือปวดท้อง ตรวจพบ costovertebral angle tenderness ซึ่งไม่จำเพาะต่อภาวะนี้

การวินิจฉัย อาการ อาการแสดง และอัลตราซาวนด์หรือเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ ลักษณะทางคลินิกที่ทำให้สงสัยฝีที่ไตหรือฝีรอบไต ได้แก่

- ผู้ป่วยที่รักษากรวยไตอักเสบแล้วไม่ดีขึ้นภายใน 5 วัน
- มีนิ่วในไต
- ผู้ป่วยที่เพาะขึ้นเชื้อหลายชนิดในปัสสาวะ
- ผู้ป่วยที่มีไข้ร่วมกับตรวจพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ แต่เพาะเชื้อไม่ขึ้นจากปัสสาวะ

การรักษา ให้ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อก่อโรคดังกล่าวร่วมกับการระบายหนอง ข้อบ่งชี้ในการตัดไต (nephrectomy) ได้แก่

- ไม่ตอบสนองต่อการเจาะระบายหนอง
- ผู้ป่วย emphysematous pyelonephritis
- ผู้ป่วยที่มี severe sepsis

87 Skin and Soft Tissue Infections

รุจิภาส สิริจตุภัทร

การติดเชื้อของผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนชนิดเฉพาะที่ (Localized Infection)

โรคที่พบบ่อย เชื้อก่อโรค และลักษณะอาการทางคลินิกแสดงใน **ตารางที่ 87.1**

การวินิจฉัย จากลักษณะทางคลินิกเป็นหลัก ไม่จำเป็นต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม

การรักษา

- Impetigo และ ecthyma รักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดเฉพาะที่ เช่น topical mupirocin ointment หากมีรอยโรคหลายแห่งใช้ยาปฏิชีวนะชนิดกิน เช่น dicloxacillin, cephalexin, หรือ erythromycin
- Folliculitis รักษาด้วยยาปฏิชีวนะหรือยาฆ่าเชื้อราชนิดเฉพาะที่ ไม่จำเป็นต้องใช้ยากิน
- Furuncle, carbuncle และ skin abscess ให้ยาปฏิชีวนะชนิดกินโดยเฉพาะในรายที่มีไข้ ร่วมกับประคบอุ่นและ surgical drainage ถ้าจำเป็น (**ตารางที่ 87.5**)

การติดเชื้อของผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนชนิดรุนแรง (Severe Infection)

ไฟลามทุ่ง (Erysipelas)

คำจำกัดความ การติดเชื้อของผิวหนังชั้น epidermis

เชื้อก่อโรค Group A streptococcus (*S. pyogenes*)

ตารางที่ 87.1 การติดเชื้อของผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนชนิดเฉพาะที่

	พยาธิสภาพ	เชื้อก่อโรค	ระบาดวิทยาและลักษณะทางคลินิก
Impetigo	Intraepithelial vesiculopustules	*Streptococcus pyogenes* *Staphylococcus aureus*	• พบบ่อยในเด็ก, สภาวะร้อนชื้น • ตุ่มหนอง มักมีหลายรอยโรค ไม่เจ็บ คัน แตกออกเป็นสะเก็ดสีเหลืองทอง (golden-yellow crusts) • ไม่มีไข้และ systemic symptom • มักพบที่หน้าและแขนขา • ติดต่อได้
Ecthyma	Penetrates to epidermis and dermis	*S. pyogenes*	• เป็น impetigo ที่ลึกลงไปถึงชั้น dermis • แผลเล็กๆ แต่ลึก (punch-out ulcer) และมีสะเก็ดแห้งสกปรกคลุมอยู่ที่ผิว
Folliculitis	Hair follicles	*S. aureus* *P. aeruginosa** *Candida spp.***	• ตุ่มหนองที่ hair follicles มักมีหลายรอยโรค คัน • ไม่มีไข้และ systemic symptom
Furuncle	Deep inflammatory nodules	S. aureus	• เป็น folliculitis ที่ลึกลงไป • ก้อนกดเจ็บ (painful nodule) บริเวณ hair follicles มักพบที่ คอ หน้า รักแร้และก้น
Carbuncle	Penetrates to subcutaneous tissue	*S. aureus*	• เป็น furuncle ที่ลึกลงไปถึงชั้นใต้ผิวหนัง • ฝีที่บริเวณ hair follicles
Skin abscess	Dermis, sub-cutaneous tissue	*S. aureus*	• ฝีที่ผิวหนัง กดเจ็บ fluctuant มักจะติดเชื้อลึกกว่า carbuncle

**Pseudomonas aeruginosa* พบในรายที่มีประวัติสัมผัสกับน้ำที่ปนเปื้อน หรือใช้ hot tub

***Candida* spp. พบในรายที่มีประวัติใช้ยาปฏิชีวนะนานๆ หรือใช้ยา steroid

พบบ่อยที่สุด รองลงมาคือ group C หรือ G streptococci ส่วนเชื้อ group B streptococcus พบบ่อยในทารกแรกเกิด

ระบาดวิทยาและลักษณะทางคลินิก

- ปัจจัยเสี่ยง เช่น มีบาดแผล, ภาวะบวม, venous stasis, lymphatic obstruction, เบาหวาน, โรคตับ หรือไต เป็นต้น
- มักพบในเด็กหรือผู้สูงอายุ
- มีรอยโรคที่ขา ร้อยละ 70-80 มีรอยโรคที่ใบหน้า ร้อยละ 5-20
- อาการและอาการแสดง มีผิวหนังอักเสบบวมแดงคล้ายเปลือกส้ม (peau d'orange) ขอบเขตชัดแตกต่างอย่างชัดเจนกับผิวหนังโดยรอบ รอยโรคจะขยายออกอย่างรวดเร็ว มีไข้และปวดมากบริเวณผิวหนังที่ติดเชื้อ
- มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย ร้อยละ 5

การวินิจฉัย จากอาการและอาการแสดง โอกาสที่จะเพาะเชื้อขึ้นจากรอยโรคหรือเลือดมีน้อย

การรักษา ยาปฏิชีวนะทั้งชนิดกินหรือฉีดขึ้นกับความรุนแรงของโรค (**ตารางที่ 87.5**)

Cellulitis

คำจำกัดความ การติดเชื้อของผิวหนังชั้น dermis บางครั้งอาจลึกลงไปถึงชั้นเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง

เชื้อก่อโรค เชื้อที่พบบ่อยที่สุด คือ *S. pyogenes* หรือ *S. aureus* ส่วนเชื้อก่อโรคชนิดอื่นที่อาจพบได้ขึ้นกับปัจจัย

ตารางที่ 87.2 ปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยและเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของ cellulitis

ปัจจัยเสี่ยง	เชื้อก่อโรค
Postsurgical treatment	*S. aureus* พบบ่อยที่สุด (โดยเฉพาะชนิด MRSA, มักเกิดขึ้นหลังผ่าตัดหลายวัน) เชื้ออื่นๆที่พบได้: • *Clostridium* spp. เกิดการติดเชื้ออย่างรวดเร็วภายใน 6 ชม. • *S. pyogenes* เกิดการติดเชื้ออย่างรวดเร็วภายใน 6-48 ชม. • Group B, C, G streptococci สัมพันธ์กับการผ่าตัดอุ้งเชิงกรานหรือ saphenous venectomy
Diabetic foot with chronic ulcer	Polymicrobial organisms
Pressure ulcer	Polymicrobial organisms
Cirrhosis	*Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Campylobacter fetus, Capnocytophaga canimorsus, other gram-negative bacilli, Vibrio vulnificus*
Neutropenia	*Pseudomonas aeruginosa* (อาจพบ ecthyma grangrenosum)
Nosocomial setting	*P. aeruginosa*, other gram-negative bacilli
Immunocompromised host	Gram negative organisms, เชื้อรา
Hot tub exposure	*P. aeruginosa*
แมวกัด	*Pasteurella multocida*
สุนัขกัด	*P. multocida, C. canimorsus*
คนกัด	*Eikenella corrodens*
หนูกัด	*Streptobacillus moniliformis*
สัมผัสกับสัตว์เลื้อยคลาน	*Salmonella* spp.
สัมผัสกับดิน	*Clostridium* spp.
สัมผัสกับน้ำจืด	*Aeromonas hydrophila*
สัมผัสกับน้ำเค็ม	*V. vulnificus* (อาจพบ hemorrhagic blebs)
สัมผัสกับสัตว์น้ำ	*Edwardsiella tarda*
สัมผัสกับปลาหรือผู้มีอาชีพเตรียมเนื้อสด	*Erysipelothrix rhusiopathiae* (มีรอยโรคที่ผิวหนังที่เฉพาะ เรียกว่า erysipeloid เป็นผื่นนูนสีม่วงและเจ็บ)
ผู้ฉีดยาเสพติดเข้าหลอดเลือด	*S. aureus, P. aeruginosa*

เสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละราย (**ตารางที่ 87.5**)

ระบาดวิทยาและลักษณะทางคลินิก

- ปัจจัยเสี่ยงเช่นเดียวกับ erysipelas
- พบบ่อยที่แขน ขา และใบหน้า
- อาการและอาการแสดง ไข้ ปวด บวม แดง ร้อน บริเวณที่ติดเชื้อ รอยโรคมีขอบเขตไม่ชัด หากเชื้อก่อโรคเป็นเชื้อ *S. pyogenes* มักพบภาวะ lymphagitis ร่วมด้วย ขณะที่ cellulitis จากเชื้อ *S. aureus* มักพบร่วมกับการมีบาดแผลหรือการติดเชื้อนี้ที่ตำแหน่งอื่น เช่น ฝี folliculitis, การติดเชื้อของอวัยวะเทียม หรือการติดเชื้อของสายสวนหลอดเลือด เป็นต้น
- มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย ร้อยละ 2-4

การวินิจฉัย จากอาการและอาการแสดงเป็นหลัก ข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจเพาะเชื้อจากรอยโรคหรือเลือดได้แก่

- ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง
- ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ
- ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือเป็นซ้ำ
- มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้ออื่นๆ เช่น ประวัติสัมผัสกับน้ำหรือสัตว์ต่างๆ
- มีการติดเชื้อเกิดที่บริเวณปากหรือตา

การรักษา ยาปฏิชีวนะทั้งชนิดกินหรือฉีดขึ้นกับความรุนแรงของโรค ปัจจัยเสี่ยงและเชื้อก่อโรคที่สงสัย โดยทั่วไปต้องให้ยาที่ครอบคลุมเชื้อ streptococci และ *S. aureus* (**ตารางที่ 87.2**) แต่หากมีความเสี่ยงที่จะติดเชื้อ polymirobial organisms เช่น แผลกดทับติดหรือถูกสัตว์กัดแนะนำให้ยา ampicillin-sulbactam หรือ amoxicillin-clavulanate จะสามารถครอบคลุมเชื้อก่อโรคได้กว้างกว่า

Necrotizing Fasciitis

คำจำกัดความ การติดเชื้อของเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังที่ลึกลงไปถึง deep fascia

เชื้อก่อโรค แบ่ง necrotizing fasciitis (NF) เป็น 2 ชนิดตามเชื้อก่อโรค คือ

- *Type I NF* เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียมากกว่า 1 ชนิด เป็นการติดเชื้อร่วมกันของแบคทีเรียทั้งชนิดพึ่งและไม่พึ่งออกซิเจน เชื้อที่พบบ่อย ได้แก่ *S. aureus, S. pyogenes, E. coli, Klebseilla* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp. และ *Bacteroides* spp. เป็นต้น
- *Type II NF* เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดเดียว เชื้อที่พบบ่อยที่สุด คือ *S. pyogenes* ส่วนเชื้ออื่นที่มีรายงาน คือ community-acquired methicillin resistant *S. aureus* (CA-MRSA)

ระบาดวิทยาและลักษณะทางคลินิก

- ปัจจัยเสี่ยงของ type I NF ได้แก่ เบาหวาน ภูมิคุ้มกันต่ำ ดื่มสุราเรื้อรัง โรคหลอดเลือดส่วนปลาย และฉีดยาเสพติดเข้าเส้น มักพบทางเข้าของเชื้อหรือบาดแผล ขณะที่ใน type II NF ผู้ป่วยอาจไม่มีโรคประจำตัวและอาจไม่พบทางเข้าของเชื้อก่อโรคก็ได้
- ตำแหน่งที่พบบ่อย คือ แขน ขา ผนังหน้าท้อง เนื้อเยื่อรอบทวารหนักหรือบริเวณอวัยวะเพศ และแผลผ่าตัด เป็นต้น
- อาการและอาการแสดง มีอาการปวดมากบริเวณที่ติดเชื้อแต่ตรวจร่างกายไม่พบการอักเสบของผิวหนังที่ชัดเจน ไม่พบ lymphagitis หรือ lymphadenitis (pain disproportionate to the physical finding) ต่อมาโรคจะดำเนินอย่างรวดเร็วจนผิวหนังเปลี่ยนเป็นสีม่วงคล้ำและมีถุงน้ำ (bullae) เกิดขึ้นจากการขาดเลือดของผิวหนัง ผู้ป่วยระยะนี้จะไม่มีอาการปวดในบริเวณที่ติดเชื้อเนื่องจากระบบประสาทรับความรู้สึกถูกทำลาย บางรายอาจตรวจพบ crepitus ที่บริเวณรอยโรค
- มีอาการไข้และอาการทาง systemic ที่รุนแรง รวมถึง severe sepsis และ septic shock พบติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยได้ร้อยละ 20 ใน type I NF และร้อยละ 60 ใน type II NF
- อัตราตายสูงร้อยละ 24 การวินิจฉัยและรักษาอย่างรวดเร็วสามารถลดอัตราตายเหลือร้อยละ 10

การวินิจฉัย

- ต้องวินิจฉัยอย่างรวดเร็ว แต่ในช่วงแรกผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการและอาการแสดงที่ไม่ชัดเจนจึงมีการพัฒนา Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC) score (**ตารางที่ 87.3**) เพื่อช่วยในการวินิจฉัย necrotizing fasciitis ให้เร็วขึ้น พบว่า LRINEC score ≥ 6 มีความไวร้อยละ 80-89 ความจำเพาะร้อยละ 67-97 positive predictive value ร้อยละ 57-92 และ negative predictive value ร้อยละ 86-96 ในการแยก necrotizing fasciitis กับการติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนชนิดอื่นๆ
- การตรวจทางรังสีวิทยา เช่น plain film อาจพบแก๊ส ส่วนเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือการตรวจคลื่นแม่เหล็กสามารถดู fascial plane ได้ซึ่งการตรวจคลื่นแม่เหล็กมีความไวในการวินิจฉัยมากที่สุด แต่ไม่ควรรอการตรวจเหล่านี้จนวินิจฉัยหรือรักษาล่าช้า
- การวินิจฉัยที่แน่นอน คือ การทำ surgical explo-

ration เพื่อตรวจ fascial planes โดยตรง

- การตรวจเพาะเชื้อจากเนื้อเยื่อ หนองจากรอยโรค และเลือดควรทำในผู้ป่วยทุกรายเพื่อช่วยในการวินิจฉัยเชื้อก่อโรค

การรักษา การผ่าตัดอย่างเร่งด่วนเป็นการรักษาหลัก ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดฉีด (**ตารางที่ 87.5**)

ตารางที่ 87.3 Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC) score

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	คะแนน
ค่า C-reactive protein (มก./ลิตร)	
< 150	0
≥ 150	4
จำนวนเม็ดเลือดขาว (เซลล์/ลบ.มม.	
< 15,000	0
15,000-25,000	1
> 25,000	2
ระดับของฮีโมโกลบิน (กรัม/ดล.)	
> 13.5	0
11-13.5	1
< 11	2
ระดับของโซเดียม (มิลลิโมล/ลิตร)	
≥ 135	0
< 135	2
ระดับของ creatinine (มก./ดล.)	
≤ 1.6	0
> 1.6	2
ระดับของ glucose (มก./ดล.)	
≤ 180	0
> 180	1

Clostridial Myonecrosis (Gas Gangrene)

คำจำกัดความ การติดเชื้อ *Clostridium* spp. ของกล้ามเนื้อลาย

เชื้อก่อโรค ร้อยละ 80 เกิดจาก *C. perfringens* อีกร้อยละ 20 เกิดจาก *C. novyi*, *C. septicum* และ *C. histolyticum*

ระบาดวิทยาและลักษณะทางคลินิก

- ปัจจัยเสี่ยง คือ การปนเปื้อนของบาดแผล เช่น ดิน อุจจาระ น้ำดี พบได้ทั้งแผลจากอุบัติเหตุ แผลผ่าตัด ทำแท้ง หรือฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อด้วยเข็มที่ปนเปื้อน ในรายที่ไม่มีบาดแผลมาก่อนพบได้ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *C. septicum* เช่น มะเร็งลำไส้ ลำไส้ขาดเลือด มะเร็งเม็ดเลือดขาว และภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ
- อาการและอาการแสดง อาการดำเนินอย่างรวดเร็วภายใน 6 ชม. หลังรับเชื้อ ในระยะแรกจะมีอาการปวดรุนแรงรวดเร็วโดยที่ไม่มีความเปลี่ยนแปลงของผิวหนังส่วนที่ติดเชื้อจะบวมและกดเจ็บมาก ตรวจพบ crepitus ได้ หากทิ้งไว้ผิวหนังจะเปลี่ยนเป็นสีม่วงคล้ำและมีถุงน้ำเกิดขึ้นในระยะท้าย
- มีไข้และอาการทาง systemic ที่รุนแรง พบภาวะ intravascular hemolysis ร่วมด้วยเสมอและมีอัตราตายสูงมาก

การวินิจฉัย จากลักษณะอาการทางคลินิกดังกล่าวและการตรวจทางรังสีช่วยในการวินิจฉัยได้ การย้อมสีแกรมของหนองบริเวณที่ติดเชื้อจะพบแบคทีเรียแกรมบวกรูปแท่งจำนวนมากแต่พบเม็ดเลือดขาวน้อย ควรส่งตรวจเพาะเชื้อจากหนองและเลือดเพื่อหาเชื้อก่อโรคด้วย

การรักษา การผ่าตัดเป็นการรักษาหลัก ควรทำอย่างเร่งด่วนเพื่อเอาเนื้อตายออกและลดความดันในส่วนที่ติดเชื้อ ร่วมกับให้ยาปฏิชีวนะชนิดฉีด (**ตารางที่ 87.5**) การรักษาอื่นที่อาจใช้ได้ คือ hyperbaric oxygen

ตารางที่ 87.4 เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกของการติดเชื้อของระบบผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนชนิดรุนแรง

ลักษณะทางคลินิก	Cellulitis	Necrotizing fasciitis		Clostridial myonecrosis	Pyomyositis
		Type I	Type 2		
ไข้	+++	++	++++	+++	++
Sepsis	+	++	++++	++++	+
อาการปวด	+++	++	++++	++++	++
แก๊สในเนื้อเยื่อ	-	++	-	++++	-
ทางเข้าของเชื้อโรค/บาดแผล	±	++++	±	++++	-
โรคเบาหวาน	±	++++	±	-	-

ตารางที่ 87.5 ยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อของผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน

ภาวะติดเชื้อ	ยาปฏิชีวนะที่แนะนำ
Impetigo	Mupirocin 2% topical ointment ทาวันละ 3 ครั้ง
	Dicloxacillin 250-500 มก. รับประทานวันละ 4 ครั้ง
	Cephalexin 250-500 มก. รับประทานวันละ 4 ครั้ง
	Erythromycin 250-500 มก. รับประทานวันละ 4 ครั้ง
Furuncle, carbuncle และ skin abscess	Dicloxacillin 500 มก. รับประทานวันละ 4 ครั้ง
	Clindamycin 300 มก. รับประทานวันละ 3 ครั้ง (ถ้าสงสัย anaerobes ด้วย)
	Co-amoxiclav 1 กรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง (โดยเฉพาะบริเวณรอบปากหรือก้น)
Cellulitis, mild	Dicloxacillin 500 มก. รับประทานวันละ 4 ครั้ง
	Cephalexin 500 มก. รับประทานวันละ 4 ครั้ง
Cellulitis, severe	Cloxacillin 1-1.5 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 4 ชม.
	Cefazolin 1-1.5 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 8 ชม.
	Vancomycin 1 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 12 ชม. (ถ้าเป็นเชื้อ MRSA)
	Linezolid 600 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 12 ชม. (ถ้าเป็นเชื้อ MRSA)
	Daptomycin 4 มก./kg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 12 ชม. (ถ้าเป็นเชื้อ MRSA)
Necrotizing fasciitis	Penicillin G 4 ล้านยูนิต ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 4 ชม. ร่วมกับ Clindamycin 600-900 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 8 ชม.
	Piperacillin/tazabactam 4.5 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 6 ชม.
	Imipenem 500 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 8 ชม.
	Meropenem 1 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 8 ชม.
Myonecrosis	Penicillin G 4 ล้านยูนิต ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 4 ชม. ร่วมกับ Clindamycin 600-900 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 8 ชม.

*ระยะเวลาในการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะขึ้นกับความรุนแรงของโรคและการตอบสนองต่อการรักษา โดยทั่วไปมักให้ยานานประมาณ 1-2 สัปดาห์

Pyomyositis

คำจำกัดความ การติดเชื้อของกล้ามเนื้อลาย

เชื้อก่อโรค ที่พบบ่อยสุด คือ *S. aureus* บางครั้งในผู้ป่วยเอดส์อาจเกิดจากเชื้อ streptococci, *Salmonella* spp. หรือ เชื้อราได้

ระบาดวิทยาและลักษณะทางคลินิก

- มักพบการติดเชื้อนี้ในประเทศเขตร้อน โดยเฉพาะในเด็กและผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวบางอย่าง เช่น เบาหวาน มะเร็ง โรคตับ หรือโรคเอดส์
- ผู้ป่วยร้อยละ 20-50 มีประวัติอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรงหรือออกกำลังอย่างมากนำมาก่อน
- ตำแหน่งที่พบบ่อย ได้แก่ กล้ามเนื้อขา เช่น quadriceps femoris, gluteus และกล้ามเนื้อลำตัว
- อาการและอาการแสดงมี 3 ระยะ โดยระยะแรก มีการบวมแต่เจ็บเล็กน้อยที่บริเวณที่ติดเชื้อ ระยะที่ 2 กล้ามเนื้อจะปวดและบวมมากขึ้น ร่วมกับมีไข้ ระยะที่ 3 จะพบหนองในกล้ามเนื้อชัดเจน

การวินิจฉัย จากลักษณะอาการทางคลินิกและการตรวจทางรังสี ควรส่งตรวจย้อมและเพาะเชื้อจากหนองเพื่อหาเชื้อก่อโรค การเพาะเชื้อจากเลือดมักไม่พบเชื้อก่อโรค

การรักษา การผ่าตัดระบายหนองเป็นการรักษาหลัก ร่วมกับให้ยาปฏิชีวนะชนิดฉีดตามเชื้อก่อโรคที่พบ

88 Antimicrobial Agent

พรพรรณ กู้มานะชัย

บทนำ

ยาต้านจุลชีพ (antimicrobial agent) หมายถึงสารที่มีคุณสมบัติในการทำลายหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลชีพก่อโรคซึ่งอาจเป็นสารที่ได้จากจุลชีพ (antibiotics) หรือสารสังเคราะห์ทางเคมี บทความนี้กล่าวถึงยาต้านจุลชีพที่เป็นยาต้านแบคทีเรียเป็นหลัก ปัจจุบันมียาต้านจุลชีพมากมายหลายขนานซึ่งมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและความสามารถในการต้านแบคทีเรียที่แตกต่างกันไป

ปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกใช้ยาที่เหมาะสม[1]

1. ปัจจัยทางผู้ป่วย ลักษณะของผู้ป่วยที่แตกต่างกันมีผลให้ต้องเลือกใช้ยาที่ต่างกันตามความเหมาะสม โดยพิจารณาจากปัจจัยต่างๆ เช่น

- บริเวณหรืออวัยวะที่มีการติดเชื้อ ซึ่งมีจุลชีพก่อโรคและมีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพ
- ภาวะภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย เนื่องจากยาต้านจุลชีพแม้จะสามารถทำลายหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลชีพก่อโรคแต่ร่างกายยังคงต้องอาศัยภูมิคุ้มกันในการกำจัดจุลชีพ จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาที่มีฤทธิ์ bacteriostatic ในผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่ควรพิจารณายาที่มีฤทธิ์ bacteriocidal
- การแพ้ยา
- อายุและเพศ
- การตั้งครรภ์มีผลต่อเภสัชวิทยาของยาต้านจุลชีพและหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่สามารถผ่านไปยังทารกและเกิดผลเสียต่อทารกได้
- การใช้ยาต้านจุลชีพอื่นๆ เพราะอาจเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดจุลชีพดื้อยาหรืออาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาได้
- โรคประจำตัวอื่นๆของผู้ป่วยซึ่งอาจมีผลต่อเภสัชวิทยาของยาต้านจุลชีพและอาจต้องได้รับการปรับขนาดยา
- ยาอื่นๆซึ่งอาจเกิดปฏิกิริยากับยาต้านจุลชีพ

2. ปัจจัยทางเชื้อก่อโรค

ลักษณะของจุลชีพก่อโรคและแบบแผนความไว หรือ minimum inhibitory concentration (MIC) distribution ของจุลชีพก่อโรคมีความสำคัญต่อการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพโดยต้องให้ครอบคลุมจุลชีพก่อโรคและควรมีข้อมูลทางคลินิกของยาดังกล่าวที่ให้ประสิทธิผลดีด้วยซึ่งหมายถึงการมีข้อมูลการศึกษาทางคลินิคที่สนับสนุนว่านอกจากจุลชีพก่อโรคจะไวต่อยาแล้วยานั้นยังสามารถนำมาใช้การรักษาการติดเชื้อในคนแล้วได้ผลดี

3. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา[2,3]

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อประสิทธิผลของการใช้ยาต้านจุลชีพแต่ละชนิดและเป็นที่มาของขนาดยาและวิธีการให้ยา

- Time-dependent killing antibiotic

ยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์แบบ time-dependent คือกลุ่มยาต้านจุลชีพที่ให้ผลการทำลายหรือยับยั้งจุลชีพก่อโรคได้ดีเมื่อมีระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงกว่า MIC เป็นระยะเวลานาน ยาต้านจุลชีพกลุ่ม beta-lactam เป็นกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์แบบ time-dependent การให้ยากลุ่มนี้จึงต้องให้แบบหลายครั้งต่อวัน หรือให้โดยการหยดเข้าหลอดเลือดเป็นระยะเวลานานขึ้นเพื่อเพิ่มประสิทธิผลของยา

- Concentration-dependent killing antibiotic

ยาที่ออกฤทธิ์แบบ concentration-dependent คือกลุ่มยาต้านจุลชีพที่ให้ผลการทำลายหรือยับยั้งจุลชีพก่อโรคได้ดีเมื่อมีระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาหรือ peak concentration (Cmax) ในเลือดสูงกว่าค่า MIC 8-10 เท่า ยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์แบบนี้จึงต้องให้ยาในขนาดสูงเพื่อให้ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาสูงเพียงพอที่จะทำลายหรือยับยั้งจุลชีพก่อโรคได้

แบคทีเรียแต่ละชนิดอาจถูกทำลายหรือยับยั้งได้ด้วยยาต้านจุลชีพหลายขนานแต่การจะเลือกใช้ยาต้านจุลชีพได้เหมาะสมและมีประสิทธิผลสูงสุดต้องพิจารณาปัจจัยทั้งหลายดังกล่าว **ตารางที่ 88.1** สรุปขนาดยาและฤทธิ์ในการครอบคลุมแบคทีเรียรวมถึงข้อควรระวังที่สำคัญในเวชปฏิบัติเพื่อเป็นแนวทางในการใช้ยาต้านจุลชีพ

ตารางที่ 88.1 ยาต้านแบคทีเรียในเวชปฏิบัติ[1,4,5,6]

ยา	เชื้อก่อโรคและบริบท	การบริหาร	ขนาดยา	ต้องปรับขนาดในผู้ป่วยโรคไต	ข้อสังเกต
Beta-Lactam					
Natural Penicillin - Penicillin G - Penicillin V	- GP cocci รวมถึง enterococci ยกเว้น methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) - GP bacilli รวมถึง *Listeria monocytogenes* - GP anaerobes - Spirochete	ฉีด รับประทาน	0.5-4 ล้านยูนิต ทุก 4 ชม. 250-500 มก. 4 ครั้ง	ต้อง ต้อง	ไม่ใช้ penicillin V ในการรักษา enterococci
Penicillinase-resistant penicillin (anti-staphylococcal penicillin)	Methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA)				
- Cloxacillin		ฉีด	1-2 กรัม ทุก 4-6 ชม.	ไม่ต้อง	
- Dicloxacillin		รับประทาน	500 มก. วันละ 4 ครั้ง	ไม่ต้อง	
Aminopenicillin - Amoxicillin - Ampicillin	เหมือน natural penicillin และ GN บางชนิดที่ไม่ดื้อยา (*Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella* spp., *Escherichia coli* - ดูข้อสังเกต)	รับประทาน ฉีด	500 มก. วันละ 3 ครั้ง 200 มก./กก./วัน ทุก 6 ชม. ดู ampicillin/sulbactam	ต้อง (ถ้าไตบกพร่องรุนแรง) ต้อง (ถ้าไตบกพร่องรุนแรง)	- ปัจจุบันมีอัตราการดื้อของ *P. mirabilis*, *H. influenzae*, *Salmonella* spp., *E. coli* ต่อยากลุ่มนี้เพิ่มขึ้นแต่สามารถเลือกใช้ได้ในกรณีการติดเชื้อไม่รุนแรง เช่น community acquired cystitis หรือควรต้องทราบผลความไวต่อยาก่อน - Amoxicillin มีใช้ในรูปของ amoxicillin/clavulanate และ - Ampicillin มีใช้ในรูปของ ampicillin/sulbactam ด้วย
Antipseudomonal penicillin - Piperacillin	เหมือน aminopenicillin และ - *Klebsiella* spp. - *Pseudomonas aeruginosa*	ฉีด	ดู piperacillin/tazobactam	ต้อง	- ประเทศไทยมีใช้ในรูป piperacillin/tazobactam

ตารางที่ 88.1 (ต่อ) ยาต้านแบคทีเรียในเวชปฏิบัติ[1,4,5,6]

ยา	เชื้อก่อโรคและบริบท	การบริหาร	ขนาดยา	ต้องปรับขนาดในผู้ป่วยโรคไต	ข้อสังเกต
Beta-lactam/ Beta-lactamase inhibitor	เหมือนยา beta-lactam หลัก และครอบคลุม beta-lactamase-producing organism				
- Amoxicillin/ clavulanate		ฉีด, รับประทาน	500/125 มก. -875/125 มก. ทุก 8 ชม.	ต้อง	
- Ampicillin/sulbactam		รับประทาน, ฉีด	2 กรัม/1 กรัม ทุก 6 ชม.	ต้อง	
- Cefoperazone/ sulbactam		ฉีด	1 กรัม/1 กรัม ทุก 8 ชม.	ต้อง	ขนาดสูงคือ 1.5 กรัม/ 1.5 กรัมทุก 8 ชม.
- Piperacillin/ tazobactam		ฉีด	4.5 กรัม ทุก 8 ชม.	ต้อง	
Cephalosporin					
1st generation	- Streptococci, staphylococci,				
- Cefazolin	- Enterobacteriaceae (ยกเว้น ESBL-producing strain)		ฉีด	1-2 กรัม ทุก 8 ชม.	ต้อง
- Cephalexin		รับประทาน	250-1000 มก. 4 ครั้ง	ต้อง	
- Cefadroxil		รับประทาน	500-1000 มก. 2 ครั้ง	ต้อง	
2nd generation	- Streptococci, staphylococci				
- Cefuroxime	- Enterobacteriaceae	ฉีด	1.5 กรัม ทุก 8 ชม.	ต้อง	
- Cefoxitin	(ยกเว้น ESBL-producing strain)	ฉีด	2 กรัม ทุก 8 ชม.	ต้อง	
- Cefaclor		รับประทาน	250-500 มก. วันละ 3 ครั้ง	ต้อง	
- Cefprozil		รับประทาน	250-500 มก. วันละ 2 ครั้ง	ต้อง	
- Cefuroxime axetil		รับประทาน	125-500 มก. วันละ 2 ครั้ง	ต้อง	
3rd generation	- Streptococci และ PRSP,				
- Ceftriaxone	staphylococci	ฉีด	2 กรัม วันละครั้ง	ไม่ต้อง	
- Cefotaxime	- Enterobacteriaceae (ยกเว้น ESBL-producing strain)	ฉีด	1-2 กรัม ทุก 6 ชม. - 2 กรัม ทุก 8 ชม.	ต้อง	
- Cefdinir		รับประทาน	300 มก. วันละ 2 ครั้ง	ต้อง	
- Cefditoren		รับประทาน	400 มก. วันละ 2 ครั้ง	ต้อง	
- Cefixime		รับประทาน	400 มก. วันละ 1-2 ครั้ง	ต้อง	
- Cefpodoxime		รับประทาน	100-200 มก. วันละ 2 ครั้ง	ต้อง	
- Ceftibuten		รับประทาน	400 มก. วันละครั้ง	ต้อง	

ตารางที่ 88.1(ต่อ) ยาต้านแบคทีเรียในเวชปฏิบัติ[1,4,5,6]

ยา	เชื้อก่อโรคและบริบท	การบริหาร	ขนาดยา	ต้องปรับขนาดในผู้ป่วยโรคไต	ข้อสังเกต
3rd b generation - Ceftazidime - Cefoperazone	- Enterobacteriaceae (ยกเว้น ESBL-producing strain) - *P. aeruginosa*	ฉีด	2 กรัม ทุก 8 ชม. ดู cefoperazone/sulbactam	ต้อง ต้อง	Cefoperazone ครอบคลุมและต้าน GP ได้ดี และประเทศไทยมีใช้ในรูปของ cefoperazone/sulbactam
4th generation - Cefepime	- Streptococci และ PRSP, staphylococci - Enterobacteriaceae (ยกเว้น ESBL-producing strain) - *P. aeruginosa*	ฉีด	2 กรัม ทุก 8 ชม.	ต้อง	
Carbapenem					ยากลุ่มนี้ไม่มีฤทธิ์ต้าน *Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Enterococcus faecium*, MRSA, diphtheroids
Ertapenem	Community acquired infection เช่น intra- abdominal or skin and skin structure infection - ESBL-producing Enterobacteriaceae	ฉีด	1 กรัม วันละครั้ง	ต้อง (ถ้าไตบกพร่องรุนแรง)	ไม่มีฤทธิ์ต้าน *P. aeruginosa*
Imipenem	- Empirical therapy of serious infection ในกรณี - Previously multiple ATB use - Polymicrobial infection - Suspected multidrug-resistant (MDR) GN bacilli - Susceptible enterococcal strain (*E. faecalis*)	ฉีด	500 มก. ทุก 6 ชม. (ขนาดสูง 1 กรัม ทุก 8 ชม.)	ต้อง	มีโอกาสชักร้อยละ 0.5-2 พบบ่อยในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ มีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง มีประวัติชักมาก่อน มีการติดเชื้อของระบบประสาทส่วนกลางหรือได้ยานี้ขนาดสูง (≥ 4 กรัม/วัน)
Meropenem	- Empirical therapy of serious infection ในกรณี - Previously multiple ATB use - Polymicrobial infection - Suspected MDR or ESBL producing, Amp C producing GN bacilli	ฉีด	1 กรัม ทุก 8 ชม. (CNS infection; 2 กรัม ทุก 8 ชม.)	ต้อง	ควรเลือกใช้ meropenem หากต้องการครอบคลุม *E. faecalis* ด้วย

ตารางที่ 88.1(ต่อ) ยาต้านแบคทีเรียในเวชปฏิบัติ[1,4,5,6]

ยา	เชื้อก่อโรคและบริบท	การบริหาร	ขนาดยา	ต้องปรับขนาดในผู้ป่วยโรคไต	ข้อสังเกต
Doripenem	- Empirical therapy of serious infection ในกรณี - previously multiple ATB use - Polymicrobial infection - Suspected MDR or ESBL producing, AmpC-producing GN bacilli - Susceptible enterococcal strain (*E. faecalis*)	ฉีด	500 มก. ทุก 8 ชม.	ต้อง	โดยทั่วไป doripenem มักจะมี MIC ต่อ *P. aeruginosa* ต่ำกว่า meropenem 2-4 เท่า
Co-trimoxazole	*S. saprophyticus*, *L. monocytogenes*, *B. pertussis*, *Y. enterocolitica*, *Aeromonas* spp., *B. pseudomallei*, *B. cepacia* *S. maltophilia*, *Nocardia* spp.	ฉีด, รับประทาน	5-20 มก./กก./วัน ของ TMP (วันละ 3-4 ครั้ง)	ต้อง (ถ้าไตบกพร่องรุนแรง)	ต้องทราบผลความไวของจุลชีพก่อโรคต่อยานี้ก่อนเลือกใช้ยา *S. pneumoniae* *S. pneumoniae* Coagulase-negative staphylococci, *Enterococcus* spp., *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *H. influenzae* *Moraxella catarrhalis*
Aminoglycoside	- Aerobic GN bacilli รวมถึง *P. aeruginosa* - *E. faecalis* - Mycobacterium infection				ความสามารถในการทำลายจุลชีพก่อโรคลดลงในภาวะ anaerobic และ acid เช่น abscess และไม่ควรใช้ aminoglycoside เพียงชนิดเดียวในการรักษาการติดเชื้อที่เกิดจาก enterococci ควรใช้ร่วมกับยาอื่นที่มีฤทธิ์ต้าน enterococci
Streptomycin		ฉีด	15 มก./กก./วัน วันละครั้ง (สูงสุด 1 กรัม)	ต้อง	
Gentamicin		ฉีด	5-7 มก./กก./วัน วันละครั้ง	ต้อง	Gentamicin ครอบคลุม *E. faecalis* และ *E. faecium*

ตารางที่ 88.1(ต่อ) ยาต้านแบคทีเรียในเวชปฏิบัติ[1,4,5,6]

ยา	เชื้อก่อโรคและบริบท	การบริหาร	ขนาดยา	ต้องปรับขนาดในผู้ป่วยโรคไต	ข้อสังเกต
Amikacin		ฉีด	15 มก./กก./วัน วันละครั้ง	ต้อง	
Glycopeptide					
Vancomycin	Staphylococci (MRSA, MSSA), streptococci, enterococci, *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., *L. monocytogenes*, anaerobic cocci, *Actinomyces* spp., *Clostridium* spp.	ฉีด	20-25 มก./กก. loading ต่อด้วย 1 กรัม ทุก 12 ชม.	ต้อง	ควรตรวจวัดระดับยาเมื่อใช้ยานี้รักษาการติดเชื้อรุนแรง เช่น endocarditis, osteomyelitis, bacteremia, pneumonia หรือเมื่อต้องใช้ยาเป็นเวลานานโดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ ใช้ยานี้เป็น alternative drug ในการรักษาเชื้อไม่ดื้อยา เช่น MSSA ในบางกรณี เช่น แพ้ยา beta-lactam เป็นต้น
Oxazolidinone					
Linezolid	GP รวมถึง MRSA, PRSP	ฉีด, รับประทาน	600 มก. ทุก 12 ชม.	ไม่ต้อง	ห้ามใช้กับยากลุ่ม adrenergic (MAOI) และ serotoninergic agent หากใช้เป็นเวลานานกว่า 2 สัปดาห์ต้องตรวจ CBC อย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง
Polymyxin					
Colistin	- Aerobic GN bacilli รวมถึง *P. aeruginosa* และ *Acinetobacter* spp.	ฉีด	150-300 มก. loading ต่อด้วย 150 มก. ทุก 12 ชม.	ต้อง	ไม่มีฤทธิ์ต้าน aerobic GN bacilli ที่ก่อโรคบางชนิด เช่น *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *B. cepacia*
Quinolone					ไม่ควรรับประทานยากลุ่มนี้พร้อมกับอาหารหรือยาที่มีส่วนประกอบของแคลเซียม อลูมิเนียม เหล็ก เพราะมีผลทำให้การดูดซึมยาลดลง
Norfloxacin	GN	รับประทาน	400 มก. วันละ 2 ครั้ง	ต้อง (ถ้าไตบกพร่องรุนแรง)	
Ofloxacin	GN	รับประทาน	200-400 มก. วันละ 2 ครั้ง	ต้อง (ถ้าไตบกพร่องรุนแรง)	

ตารางที่ 88.1(ต่อ) ยาต้านแบคทีเรียในเวชปฏิบัติ[1,4,5,6]

ยา	เชื้อก่อโรคและบริบท	การบริหาร	ขนาดยา	ต้องปรับขนาดในผู้ป่วยโรคไต	ข้อสังเกต
Ciprofloxacin	GN (รวมถึง *Pseudomonas* spp.), GP บางชนิด (MSSA), mycobacteria	ฉีด, รับประทาน	400 มก. ทุก 8-12 ชม. 500-750 มก. ทุก 12 ชม.	ต้อง (ถ้าไตบกพร่องรุนแรง)	
Levofloxacin	GN (รวมถึง *Pseudomonas* spp.), GP บางชนิด (MSSA), mycobacteria, atypical pathogens of CAP	ฉีด, รับประทาน	750 มก. วันละครั้ง	ต้อง (ถ้าไตบกพร่องรุนแรง)	
Moxifloxacin	GN (รวมถึง *Pseudomonas* spp.), GP บางชนิด (MSSA), mycobacteria, atypical pathogens of CAP	ฉีด	400 มก. วันละครั้ง	ต้อง (ถ้าไตบกพร่องรุนแรง)	
Metronidazole	- Anaerobic bacteria (ยกเว้น anaerobe GP บางสายพันธุ์ ได้แก่ *Actinomyces* spp., Peptostreptococci) - Microaerophilic bacteria - *C. difficile* associated colitis	ฉีด, รับประทาน	500 มก. ทุก 8 ชม.	ไม่ต้อง	
Clindamycin	- GP และ anaerobic bacteria - Anaerobic GP, GN bacilli รวมถึง *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostidium perfringens*	ฉีด รับประทาน	600-900 มก. ทุก 8 ชม. 150-450 มก. ทุก 8 ชม.	ไม่ต้อง	
Tetracycline	- GP - *Rickettsia* spp., - *Treponema* spp., - *Chlamydia* spp.				หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคตับรุนแรง
Tetracycline		รับประทาน	250 มก. วันละ 4 ครั้ง	หลีกเลี่ยงใช้ยานี้ ถ้า CrCl <10 มล./นาที	
Doxycycline		รับประทาน	100 มก. วันละ 2 ครั้ง	ไม่ต้อง	
Tigecycline	- GP รวมถึง MRSA, PRSP, *E. faecalis* - Aerobic และ facultative GN: *Citrobacter freundii*, *E. cloacae*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. - Anaerobic bacteria: *Bacteroides* spp., *C. perfringens*, Peptostreptococci	ฉีด	100 มก. loading ต่อด้วย 50 มก. ทุก 12 ชม.	ไม่ต้อง	ไม่มีฤทธิ์ต้าน *P. aeruginosa* และ *Proteus* spp.

ตารางที่ 88.1 (ต่อ) ยาต้านแบคทีเรียในเวชปฏิบัติ[1,4,5,6]

ยา	เชื้อก่อโรคและบริบท	การบริหาร	ขนาดยา	ต้องปรับขนาดในผู้ป่วยโรคไต	ข้อสังเกต
Macrolide	- *S. pneumoniae, H. influenzae, M. cattarhalis* - Pathogen causes atypical pneumonia				หากใช้ยากลุ่มนี้ร่วมกับยา statin ต้องใช้ด้วยความระมัดระวังเพราะอาจทำให้เกิด myopathy ได้
Roxithromycin		รับประทาน	150 มก. วันละ 2 ครั้ง	ไม่ต้อง	
Clarithromycin		รับประทาน	500 มก. วันละ 2 ครั้ง	ต้อง (ถ้าไตบกพร่องรุนแรง)	
Azithromycin		ฉีด, รับประทาน	500 มก. วันละครั้ง	ไม่ต้อง	

ATB, antibiotic; CAP, community-acquired pneumonia; CrCl, creatinine clearance; ESBL, extended spectrum beta-lactamase; GN, gram-negative; GP, gram-positive; TMP, trimethoprim

เอกสารอ้างอิง

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. editors. Principles and practice of infectious diseases, 7th ed. New York: Churchill Livingstone; 2010.
2. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. Infect Dis Clin North Am 2009; 23:791-815.
3. Nightingale CH, Murakawa T, Ambrose PG. Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice. New York: Marcel Dekker, Inc; 2002.
4. Gilbert B, Robbins P, Livornese LL Jr. Use of antibacterial agents in renal failure. Infect Dis Clin North Am 2009;23:899-924.
5. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS, editors. et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy, 42nd ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy, Inc; 2010.
6. File TM, Anzueto A, Pankey GA, Meyers BR, Sobel JD, Wormser GP, editors et al. Antimicrobial therapy guide. Newtown: Antimicrobial Prescribing, Newtown, Inc; 2006.

89 Shock

เอกรินทร์ ภูมิพิเชฐ

ช็อก (Shock)

- หมายถึงภาวะที่มีอวัยวะหลายระบบมีเลือดไปเลี้ยงลดลง (multisystem end organ hypoperfusion)
- ไม่จำเป็นต้องพบความดันโลหิตต่ำ
- ผลของ end organ perfusion ทำให้เกิด tissue hypoxia ซึ่งทำให้เกิด lactic acidosis ตามมา

การประเมินภาวะช็อกทางคลินิก

สามารถแยกภาวะช็อกได้เป็น 2 ประเภทคือ ภาวะช็อกที่มี cardiac output ต่ำ (hypodynamic shock) และภาวะช็อกที่มี cardiac output สูง (hyperdynamic shock) ตาม **ตารางที่ 89.1**

ภาวะช็อกที่มีลักษณะ Hypodynamic และ Hyperdynamic Shock ร่วมกัน

1. ผู้ป่วย septic shock ที่มีการรั่วของสารน้ำออกนอกหลอดเลือดอย่างมาก จะมีลักษณะทางคลินิกของภาวะ hypovolemia ร่วมด้วย ซึ่งเป็นลักษณะผสมของ hypodynamic shock และ hyperdynamic shock หรือในผู้ป่วย septic shock ในระยะท้ายที่อาการรุนแรง จะมี mediator ที่กดการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ จึงมีลักษณะของ car-

ตารางที่ 89.1 แนวทางการวินิจฉัยสาเหตุของภาวะช็อค

	High-output hypotension	Low-output hypotension
Is cardiac output reduced?	No	Yes
Pulse pressure	Wide	Narrow
Diastolic pressure	Extremely low	Low
Extremities, digits	Warm	Cool
Nailbed return	Rapid	Slow
Heart sounds	Crisp	Muffled
Temperature	Abnormally high or low	Normal
White blood cell count	Abnormally high or low	Normal
Site of infection	Present	Absent
	Reduced pump function: Cardiogenic shock	**Reduced venous return: Hypovolemic shock**
Is the heart too full?	Yes	No
Symptoms, clinical context	Angina, abnormal ECG	Blood loss, volume depletion
Jugular venous pressure	High	Low
Gallop rhythm	Present	Absent
Respiratory examination	Crepitations	Normal
Chest radiograph	Large heart, pulmonary edema	Normal
What does not fit?		
Overlapping causes	**High right atrial pressure hypotension**	**Nonresponsive hypovolemia**
• Septic cardiogenic	High right sided pressure, clear lungs	• Adrenal insufficiency
• Septic hypovolemic	• Pulmonary embolus	• Anaphylaxis
• Cardiogenic hypovolemic	• Right ventricular infarction	• Neurogenic shock
	• Cardiac tamponade	

diogenic shock ซึ่งเป็น hypodynamic shock รวมอยู่ด้วย

2. ภาวะ hypocalcemia ที่รุนแรง อาจเป็น hypodynamic หรือ hyperdynamic shock ก็ได้ เนื่องจากแคลเซียมเป็นเกลือแร่สำคัญในการหดตัวของหัวใจในช่วง isovolemic contraction ภาวะ hypocalcemia ทำให้ systolic function บกพร่องซึ่งจะมีลักษณะคล้ายกับ cardiogenic shock ซึ่งเป็น hypodynamic shock ในขณะเดียวกันแคลเซียมเป็นเกลือแร่ที่สำคัญในกระบวนการ vasoconstriction ภาวะ hypocalcemia ที่รุนแรงทำให้เกิด vasodilatation ซึ่งเป็น hyperdynamic shock ทำให้ลักษณะทางคลินิกอาจเป็น hypodynamic หรือ hyperdynamic shock ก็ได้

สาเหตุของ hypocalcemia มีหลายสาเหตุ แต่สาเหตุที่มีความสำคัญและมีความเกี่ยวข้องกับผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะช็อกได้แก่

- Refractory shock เมื่อผู้ป่วยอยู่ในภาวะช็อกเป็นเวลานานจะมีการใช้ ATP (adenosisne triphosphate) ไปจำนวนมาก จึงมีการใช้แคลเซียมเพื่อใช้ในการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดไปจำนวนมาก
- Massive blood transfusion เนื่องจากการเลือดจากธนาคารเลือดจะใส่ citrate ลงไปเพื่อไม่ให้เลือดแข็งตัว จึงทำให้แคลเซียมในเลือดที่มาให้ผู้ป่วยต่ำลง
- Rhabdomyolysis ทำให้ฟอสเฟตในเลือดสูง จึงทำให้ระดับแคลเซียมต่ำลง
- หลังทำ plasmapheresies หรือ plasma exchange เนื่องจากส่วนประกอบของเลือดที่ใช้จะใส่ citrate ลงไปเช่นกัน

3. ภาวะ metabolic acidosis ที่รุนแรง ร่างกายจะตอบสนองโดยเกิด vasodilatation ซึ่งเป็นลักษณะของ hyperdynamic shock ร่วมกับภาวะ metabolic acidosis ที่รุนแรงนั้นจะกดการทำงานของหัวใจทั้งห้องซ้ายและห้องขวา จึงมีลักษณะของ cardiogenic shock ซึ่งเป็นลักษณะของ hypodynamic shock ในทางคลินิกจึงพบ central venous pressure (CVP) สูงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งจะตอบสนองต่อ vasopressor ไม่ดี

Resuscitation

- ในภาวะช็อกที่มี intravascular volume ต่ำ ต้องให้การรักษาโดยการให้สารน้ำ ซึ่งไม่มีหลักฐานว่าการให้ crystalloid หรือ colloid จะให้ผลดีกว่ากัน และไม่มีหลักฐานว่าสารน้ำชนิดใดจะช่วยลดอัตราตายหรือทุพพลภาพได้มากกว่ากัน
- ใน hypovolemic shock ในกลุ่มผู้ป่วยอุบัติเหตุที่เป็น torso trauma เช่น abdominal injury ควรระมัดระวังการให้สารน้ำมากเกินไป เนื่องจากสารน้ำจะรั่วซึมเข้าไปในช่องท้องเกิด abdominal compartmental syndrome ได้
- เมื่อให้สารน้ำเพียงพอแล้วแต่ผู้ป่วยยังคงมีภาวะช็อก ควรให้ vasoactive drug อย่างไรก็ตามอาจให้ vasoactive drug ไปก่อนได้ในผู้ป่วยที่ต้องการสารน้ำปริมาณมากโดยการให้ vasoactive drug ถือเป็นการซื้อเวลาให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นในขณะที่กำลังให้สารน้ำ แต่ต้องคำนึงอยู่เสมอว่าความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้นเป็นผลจาก vasoactive drug จึงยังต้องให้สารน้ำปริมาณมากอยู่
- ในกรณีที่การตรวจร่างกายไม่สามารถประเมินสารน้ำได้แน่นอน อาจพิจารณา hemodynamic monitoring เช่น CVP, pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), echocardiography โดยเฉพาะการทำ echocardiography สามารถให้ข้อมูลเรื่อง cardiac contractility, valvular dysfunction และสามารถประเมิน inferior vena cava collapsibility เพื่อดูการตอบสนองต่อการให้สารน้ำได้

Hypovolemic Shock

- เมื่อมีการลดลงของสารน้ำในร่างกาย จะเกิด venoconstriction ในช่วงแรกจะตรวจพบ orthostatic hypotension ถ้ายังมีการสูญเสียสารน้ำต่อไป ร่างกายจะเกิดภาวะช็อก ซึ่งแสดงว่ามีการสูญเสียสารน้ำไปจากร่างกายประมาณร้อยละ 30-40 ของ intravascular volume
- ภาวะช็อกอื่นๆ นอกจาก hypovolemic shock ที่มี venous return ลดลง สามารถแยกได้เป็น 2 กลุ่ม

1. กลุ่มที่มี systemic vascular resistance ต่ำ ได้แก่ septic shock, neurogenic shock, anaphylactic shock
2. กลุ่มที่มี systemic vascular resistance สูง ได้แก่ right heart syndrome, obstructive shock นอกจากนี้ยังพบใน intraabdominal hypertension

- การให้สารน้ำ หากเป็น crystalloid ต้องให้ 3-4 เท่าของปริมาตรสารน้ำที่สูญเสียไป หากให้เป็น colloid ต้องให้ประมาณ 1-2 เท่าของปริมาตรสารน้ำที่สูญเสียไป
- ในผู้ป่วย hemorrhagic shock การให้ blood trans-

fusion นอกจากต้องทดแทนปริมาณเลือดที่สูญเสียไปแล้ว ยังต้องให้ให้พอกับปริมาณเลือดที่จะสูญเสียต่อไป (ongoing loss) ด้วย ซึ่งการให้เลือดปริมาณมากถึงขั้น massive blood transfusion คือเป็นการให้เลือดมากกว่าร้อยละ 50 ของปริมาณเลือดของร่างกายใน 24 ชม. ต้องคำนึงถึงภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่สำคัญ เช่น hypocalcemia, volume overload และ dilutional coagulopathy

Septic Shock

ภาวะ severe sepsis และ septic shock เป็นภาวะฉุกเฉินที่พบบ่อยและมีความสำคัญ การดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความสำคัญและเป็นสิ่งที่ท้าทายสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ เนื่องจากต้องใช้องค์ความรู้ที่หลากหลายในการดูแลและการบริหารจัดการ ได้มีการจัดทำคำแนะนำในการดูแลผู้ป่วยที่เป็น severe sepsis และ septic shock เรียกว่า Sepsis Campaign Guideline ซึ่งได้เริ่มในปี ค.ศ. 2004 และพัฒนาต่อมาในปี ค.ศ. 2008 ในปัจจุบันคำแนะนำนี้ได้มีการทบทวนใหม่ในปี ค.ศ. 2012 โดยอาศัยหลักฐานเชิงประจักษ์ (evidence based medicine)

อย่างไรก็ตาม สิ่งที่ต้องเข้าใจเป็นประการแรกคือคำแนะนำต่าง ๆ ใน Sepsis Campaign Guideline ไม่สามารถทดแทนความสามารถในการดูแลผู้ป่วยของแพทย์อย่างมีวิจารณญาณได้ ดังนั้นคำแนะนำต่าง ๆ จึงต้องปรับให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย เพราะผู้ป่วยแต่ละรายมีลักษณะเฉพาะและมีความแตกต่างกัน

ความหมาย

ใน Sepsis Campaign Guideline ให้ความหมายของคำว่า sepsis, severe sepsis, sepsis-induced hypotension, septic shock และ sepsis related tissue hypoperfusion ดังนี้

Sepsis

Sepsis หมายถึง การพบว่ามีหรืออาจมีการติดเชื้อร่วมกับมีอาการแสดงหลายระบบซึ่งเป็นผลจากภาวะติดเชื้อ ใน Sepsis Campaign Guideline ค.ศ. 2012 ได้ให้ความหมายใหม่โดยพิจารณาจากตัวแปร (variable) 5 ประการ คือ

1. General

- อุณหภูมิ > 38.0 หรือ < 36.0 องศาเซลเซียส
- ชีพจร > 90 ครั้ง/นาที หรือ > 2 เท่าของ standard deviation สำหรับแต่ละช่วงอายุ
- หายใจเร็ว
- ความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง
- มีน้ำเกินในตัวของผู้ป่วย (positive fluid balance) > 20 มล./กก. ใน 24 ชม.
- กลูโคสในเลือด > 140 มก./ดล. ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน

2. Inflammation

- จำนวนเม็ดเลือดขาว > 12,000 เซลล์/ลบ.มม. หรือ < 4,000 เซลล์/ลบ.มม. หรือมี immature form > ร้อยละ 10
- ระดับ C-reactive protein (CPR) ในเลือด > 2 เท่าของ standard deviation
- ระดับ procalcitonin ในเลือด > 2 เท่าของ standard deviation

3. Hemodynamic ตรวจพบว่ามีความดันโลหิตต่ำ โดยที่

- ความดันซีสโตลิก < 90 มม.ปรอท หรือ
- ความดันโลหิตเฉลี่ย (mean arterial pressure, MAP) < 70 มม.ปรอท หรือ
- ความดันซีสโตลิกลดลงต่ำกว่า 40 มม.ปรอท ในผู้ใหญ่ หรือต่ำกว่า 2 เท่าของ standard deviation สำหรับช่วงอายุนั้น ๆ

4. Organ dysfunction

- PaO_2/FiO_2 < 300
- ปัสสาวะออก < 0.5 มล./กก./ชม. นานอย่างน้อย 2 ชม. โดยที่ได้สารน้ำเพียงพอแล้ว
- Creatinine ในเลือดเพิ่มขึ้นจากเดิม > 0.5 มก./ดล.
- การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ โดยมี INR > 1.5 เท่า หรือ aPTT > 60 วินาที
- ท้องอืด และ absent bowel sound
- เกล็ดเลือด < 100,000 ตัว/ลบ.มม.
- Total bilirubin > 4 มก./ดล.

5. Tissue perfusion

- ระดับ lactate ในเลือด > 1 มิลลิโมล/ลิตร
- Capillary refilling time เพิ่มขึ้น หรือมี skin mottling

อย่างไรก็ตามไม่ได้กำหนดว่าจะต้องประกอบด้วยเกณฑ์ดังกล่าวกี่ข้อ การวินิจฉัยจึงให้พิจารณาภาพรวม

เป็นสำคัญ

Severe Sepsis

หมายถึง ภาวะ sepsis ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

1. Sepsis induced organ dysfunction
2. Sepsis induced tissue hypoperfusion

การวินิจฉัย severe sepsis อาจวินิจฉัยได้จากการพบลักษณะข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

- Sepsis induced hypotension
- Lactate ในเลือด > ค่าปกติ (โดยทั่วไป > 4 มิลลิโมล/ลิตร)
- ปัสสาวะออก < 0.5 มล./กก./ชม. อย่างน้อย 2 ชม. โดยได้สารน้ำเพียงพอแล้ว
- Acute lung injury (ปัจจุบันคือ mild ARDS) โดยที่ค่า PaO_2/FiO_2 < 250 ในผู้ป่วยที่ไม่มีการอักเสบของปอด หรือ < 200 ในผู้ป่วยที่มีการอักเสบของปอดอยู่ก่อน
- Creatinine ในเลือด > 2 มก./ดล.
- Total birilubin > 2 มก./ดล.
- เกล็ดเลือด < 100,000 ตัว/ลบ.มม.
- การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ โดยที่ INR > 1.5 เท่า

เมื่อพิจารณาจากเกณฑ์ในการวินิจฉัยของ severe sepsis จะเห็นว่ามีบางข้อซ้ำซ้อนกับเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะ sepsis เช่น ปัสสาวะออก < 0.5 มล./กก.ชม. เกล็ดเลือดที่ < 100,000 ตัว/ลบ.มม.ระดับ INR > 1.5 เท่า เป็นต้น ดังนั้นการวินิจฉัย severe sepsis ต้องดูภาพรวมเช่นเดียวกัน

Sepsis-induced Hypotension

มีเกณฑ์การวินิจฉัย คือ

- ความดันซีสโตลิก < 90 มม.ปรอท หรือ
- MAP < 70 มม.ปรอท หรือ
- ความดันซีสโตลิกลดลงต่ำกว่า 40 มม.ปรอท ในผู้ใหญ่ หรือลดลงต่ำกว่า 2 เท่าของ standard deviation สำหรับช่วงอายุนั้นๆ

เห็นได้ว่าเกณฑ์ในการวินิจฉัย sepsis induced hypotension มีความซ้ำซ้อนกับเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะ sepsis ในส่วนของตัวแปร hemodynamic และให้สังเกตว่าค่า MAP ใช้ค่า < 70 มม.ปรอท เพื่อให้สามารถวินิจฉัยภาวะ sepsis induced hypotension หรือ severe sepsis ได้รวดเร็วยิ่งขึ้น แต่เป้าหมายของการ resuscitation ในผู้ป่วย severe sepsis หรือ septic shock ใน sepsis bundle ยังคงใช้ MAP > 65 มม.ปรอท คงเดิม

Septic Shock

หมายถึง sepsis induced hypotension ที่ยังคงมีความดันโลหิตต่ำอยู่แม้ว่าได้สารน้ำอย่างเพียงพอแล้ว

ข้อสังเกตคือ เกณฑ์ในการวินิจฉัย septic shock ที่ให้สารน้ำอย่างเพียงพอแล้ว ไม่ได้ระบุว่าต้องให้ปริมาณสารน้ำมากน้อยเพียงใด

Sepsis-induced Tissue Hypoperfusion

หมายถึง การติดเชื้อที่ทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำ ระดับ lactate ในเลือดสูงขึ้น หรือปัสสาวะออกน้อย

ระดับของคำแนะนำ

ใน Sepsis Campaign Guideline ค.ศ. 2012 ได้มีการจัดระดับของคำแนะนำ โดยแยกออกเป็น 2 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 เป็นการแยกว่าคำแนะนำนั้น มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีคุณภาพดีหรือปานกลางหรือไม่ มีความแน่นอนหรือไม่โดยต้องเปรียบเทียบระหว่างประโยชน์ที่ได้และผลเสีย ให้ผลที่คงที่คล้ายกันหรือไม่ และทำให้ใช้ทรัพยากรคุ้มค่าหรือไม่ โดยแยกระดับคำแนะนำออกเป็น 3 ระดับคือ

- Strong recommendation แทนด้วยคำว่า recommend (หมายเลข 1)
- Weak recommendation แทนด้วยคำว่า suggest (หมายเลข 2)
- Ungrade recommendation (UG) คือ ไม่สามารถจัดระดับได้

ส่วนที่ 2 เป็นการจัดระดับของหลักฐานเชิงประจักษ์

A. หมายถึง การศึกษาแบบสุ่มที่มีการควบคุม (randomized control trial) ที่มีคุณภาพดี

B. หมายถึง การศึกษาแบบสุ่มที่มีการควบคุมที่มีคุณภาพปานกลาง หรือเป็นการศึกษาแบบสังเกตการณ์ (observational study) ที่มีคุณภาพดีมาก

C. หมายถึง การศึกษาแบบสังเกตการณ์ที่มีคุณภาพดีที่มีการศึกษาแบบสุ่มที่มีการควบคุม

D. หมายถึง การศึกษาแบบสังเกตการณ์ที่มีคุณภาพพอใช้ หรือเป็นความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ

Resuscitation

1. แนะนำให้ใช้ protocol ในการรักษาสำหรับผู้ป่วย

ที่มีภาวะ sepsis induced hypoperfusion โดยที่เป้าหมายในการรักษาดังนี้ (1C)

- CVP ในช่วง 8-12 มม.ปรอท (10-15 ซม.น้ำ)
- MAP ≥ 65 มม.ปรอท
- ปัสสาวะออก ≥ 0.5 มล./กก./ชม.
- $ScvO_2$ > 70% หรือ SvO_2 > 65%

2. ในการ resuscitation แนะนำให้ใช้เป้าหมายคือระดับ lactate อยู่ในเกณฑ์ปกติ สำหรับผู้ป่วยที่มีระดับ lactate สูงตั้งแต่ตอนแรกที่วินิจฉัย (2C)

การคัดกรองภาวะ Sepsis และการพัฒนาคุณภาพ

1. ควรคัดกรองผู้ป่วยรายที่มีโอกาสเสี่ยงสูงที่จะเกิดการติดเชื้อรุนแรง เพื่อให้การรักษาอย่างทันท่วงที (1C)

2. การรักษา sepsis ให้ได้ประสิทธิภาพควรเป็นส่วนหนึ่งของงานพัฒนาคุณภาพของโรงพยาบาล (1C)

Sepsis Bundle

ภายใน 3 ชม.	ภายใน 6 ชม.
1. ตรวจระดับ lactate 2. ส่งตรวจ hemoculture ก่อนให้ยาต้านจุลชีพ 3. ให้ยาต้านจุลชีพที่ครอบคลุมเชื้อกว้าง 4. ให้ crystalloid 30 มล./กก. ในรายที่มี hypotension หรือระดับ lactate ≥ 4 mmol/L	5. ให้ vasopressor ในกรณีที่ MAP ≤ 65 มม.ปรอท 6. ในกรณีที่ความดันโลหิตยังต่ำตลอดเวลาแม้ว่าให้ volume resuscitation เพียงพอแล้ว หรือกรณีที่ระดับ lactate แรกเริ่ม > 4 mmol/L ให้วัด CVP และ SvO_2 7. ให้วัดระดับ lactate ซ้ำ หากระดับ lactate แรกเริ่มสูงกว่าปกติ

การวินิจฉัย

1. ควรส่งเพาะเชื้อตามลักษณะทางคลินิกที่สงสัยโดยไม่ควรนานเกิน 45 นาทีก่อนเริ่มยาต้านจุลชีพ (1C) ในการส่ง hemoculture ควรส่ง 2 ตัวอย่างทาง peripheral vein (ทั้งการเพาะเชื้อแบบ aerobic และ anaerobic) ในกรณีที่มีการใส่สายสวนหลอดเลือดนานกว่า 48 ชม. ให้ส่ง hemoculture อย่างน้อย 1 ตัวอย่างทางสายสวนหลอดเลือดด้วย (1C)

2. กรณีที่สงสัย invasive candidiasis ให้ส่งตรวจ 1,3 beta-D-glucan assay (2B) หรือ anti-mannan antibody assay (2C) ถ้าสามารถส่งตรวจได้

3. ส่งตรวจทางรังสีวิทยาเพื่อยืนยันแหล่งของการติดเชื้อเมื่อมีข้อบ่งชี้ (UG)

การให้ยาต้านจุลชีพ

1. ควรเริ่มยาต้านจุลชีพภายใน 1 ชม. ภายหลังวินิจฉัย septic shock (1B) และภายใน 1 ชม.ภายหลังวินิจฉัย severe sepsis ที่ไม่มี septic shock ร่วมด้วย (1C)

2. ควรเลือกยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้าง โดยอาจใช้ยาตัวเดียวหรือมากกว่า เพื่อออกฤทธิ์ทำลายเชื้อ ยาต้านจุลชีพที่ใช้ควรผ่านเนื้อเยื่อเข้าไปสู่แหล่งติดเชื้อได้ดี (1B)

3. ควรประเมินการใช้ยาต้านจุลชีพเป็นรายวันเพื่อพิจารณาว่าสามารถเปลี่ยนเป็นยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงได้หรือไม่ (de-escalation therapy, 1B)

4. ระดับ procalcitonin ที่ต่ำหรือการใช้ biomarker ที่คล้ายคลึงกันสามารถหยุดการใช้ยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้างได้ และช่วยหยุดการใช้ยาต้านจุลชีพในภาวะที่คล้าย sepsis แต่ไม่พบแหล่งกำเนิดของการติดเชื้อ (2C)

5. การให้ยาต้านจุลชีพร่วมกันมีที่ใช้ในกรณี neutropenia (2B) ในรายที่เป็น multidrug resistant organism จากเชื้อ *Acinetobacter* spp. หรือ *Pseudomonas* spp. (2B) ในกรณีที่เป็นการติดเชื้อรุนแรงที่มีการหายใจล้มเหลวร่วมกับภาวะช็อกที่เกิดจาก Pseudomonas bacteremia อาจใช้ extended spectrum beta-lactamase ร่วมกับ aminoglycoside หรือ fluoroquinolone (2B) กรณีติดเชื้อ *Streptococcus pneumonia bacteremia* อาจใช้ beta-lactam ร่วมกับ macrolide (2B)

6. การให้ยาต้านจุลชีพร่วมกันแบบ empiric ไม่ควรให้เกิน 3-5 วัน เมื่อได้ผลความไวต่อจากการเพาะเชื้อแล้วควร de-escalation เสมอ (2B)

7. ระยะเวลาการให้ยาโดยทั่วไปคือ 7-10 วัน การให้ยานานกว่า 7-10 วันมีที่ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อการให้ยาช้า ซึ่งพบได้ในกรณีที่กำจัดแหล่งติดเชื้อออกไม่หมด S. aureus bacteremia, การติดเชื้อราและเชื้อไวรัสบางชนิด ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยเฉพาะ neutropenia (2C)

8. ในกรณีที่สงสัยการติดเชื้อไวรัสเป็นเหตุของ severe sepsis หรือ septic shock ควรให้ยาต้านไวรัสทันที (2C)

9. ไม่ควรใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่มีการอักเสบรุนแรง (severe inflammation) แต่ไม่ใช่การติดเชื้อ (UG)

การควบคุมแหล่งการติดเชื้อ

1. ควรระบุตำแหน่งการติดเชื้อให้ได้ชัดเจน และควบคุมการติดเชื้อให้ได้ภายใน 12 ชม. หลังการวินิจฉัย (1C)

2. ในรายที่เป็น infected pancreatic necrosis ไม่ควร intervention ใดๆ จนกว่าจะมี demarcation ระหว่างเนื้อดีและเนื้อตายชัดเจน (2B)

3. ในผู้ป่วย septic shock ที่รุนแรงที่ต้องควบคุมการติดเชื้อ ควรเลือกวิธีที่รบกวนสรีรวิทยาของผู้ป่วยน้อยที่สุด เช่น เลือก percutaneous drainage แทน surgical drainage (UG)

4. กรณีที่สงสัยว่าสายสวนหลอดเลือดเป็นแหล่งกำเนิดเชื้อที่ทำให้เกิด severe sepsis หรือ septic shock ให้เอาสายสวนออกทันทีภายหลังที่ใส่สายสวนอันใหม่ได้แล้ว (UG)

การควบคุมการติดเชื้อ

1. อาจทำ selective oral decontamination หรือ selective digestive decontamination เพื่อป้องกัน ventilator-associated pneumonia (VAP) แต่จำเป็นต้องหาวิธีการทำ selective oral decontamination หรือ selective digestive contamination ก่อน (2B)

2. ควรใช้ oral chlorhexidine ในการทำ oropharyngeal decontamination เพื่อป้องกัน VAP ในผู้ป่วย sepsis ที่อยู่ในหออภิบาล (2B)

การให้สารน้ำ

1. ควรเลือก crystalloid เป็นทางเลือกแรก (1B)

2. ไม่ควรใช้ hydroxyethyl starches (HES) (1B)

3. การใช้แอลบูมินอาจใช้เป็นทางเลือกในกรณีที่ต้องใช้ crystalloid จำนวนมาก (2C)

4. ปริมาณสารน้ำเริ่มแรกในการ resuscitate ผู้ป่วย sepsis-induced tissue hypoperfusion ที่มี hypovolemia ร่วมด้วย ควรให้อย่างน้อย 30 มล./กก. ของ crystalloid (หรือให้แอลบูมินในปริมาณที่เทียบเท่ากัน) ผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องได้สารน้ำที่เร็วกว่านี้ (1C)

5. การให้สารน้ำโดย fluid challenge สามารถทำได้ตราบเท่าที่มี hemodynamic ดีขึ้น ทั้งนี้อาจพิจารณาจาก dynamic parameter เช่น การเปลี่ยนแปลงของ pulse pressure, stroke volume variation) หรือ static parameter (เช่น ความดันโลหิต ชีพจร) (UG)

Vasopressor

1. Vasopressor สามารถใช้เป็นการรักษาเริ่มแรกเพื่อให้ได้ MAP 65 มม. ปรอท (1C)

2. Norepinephrine เป็น vasopressor ตัวแรกที่ควรใช้ใน septic shock (1B)

3. Epinephrine อาจใช้แทนหรือใช้ร่วมกับ norepinephrine เพื่อให้ได้ MAP 65 มม. ปรอท (2B)

4. Vasopressin ขนาด 0.03 ยูนิต/นาที สามารถให้ร่วมกับ norepinephrine เพื่อเพิ่ม MAP ให้ถึง 65 มม. ปรอท หรือใช้เพื่อลดขนาดของ norepinephrine (UG)

5. ไม่แนะนำให้ใช้ vasopressin ขนาดต่ำเพื่อรักษา sepsis-induced hypotension และการใช้ vasopressin ขนาดมากกว่า 0.03-0.04 ยูนิต/นาที ควรสงวนไว้เป็น salvage therapy สำหรับเพิ่ม MAP ในขณะที่ใช้ vasopressor ตัวอื่นแล้ว (UG)

6. Dopamine ใช้แทน norepinephrine เฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยนั้นไม่มีความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือใช้ในรายที่หัวใจเต้นช้าอยู่แล้ว (2C)

7. ไม่แนะนำให้ใช้ phenylephrine ในการรักษา septic shock ยกเว้นในกรณีต่อไปนี้ (1C)

- กรณีที่ใช้ norepinephrine แล้วมีหัวใจเต้นผิดจังหวะที่รุนแรง
- ในรายที่มี cardiac output สูงในขณะที่ความดันโลหิตต่ำอยู่อย่างต่อเนื่อง
- ใช้เป็น salvage therapy ในกรณีที่ใช้ inotrope, vasopressor ร่วมกับ vasopressin ขนาดต่ำแล้ว MAP ยังไม่ได้ 65 มม. ปรอท

8. ไม่มีการใช้ dopamine ขนาดต่ำ เพื่อรักษาการทำงานของไต (1A)

9. ผู้ป่วยทุกรายที่ใช้ vasopressor ควรใส่ arterial catheter ถ้าใส่ได้ (UG)

Inotrope

1. สามารถใช้ dobutamine เพิ่มขนาดได้ถึง 20 ไมโครกรัม/กก./นาที สามารถใช้ตัวเดียวหรือร่วมกับ va-

sopressor ในกรณีที่ (1C)

- มี myocardial dysfunction ซึ่งตรวจพบ cardiac filling pressure ที่สูงร่วมกับ cardiac output ต่ำ
- มีอาการแสดงของ hypoperfusion โดยที่ intravascular volume เพียงพอแล้ว และ MAP ได้ 65 มม. ปรอทแล้ว

2. ไม่ควรใช้เพื่อเพิ่ม cardiac index ในระดับที่สูงกว่าค่าปกติ (supranormal level) (1B)

คอร์ติโคสเตียรอยด์

1. ไม่ควรใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ทางหลอดเลือดดำในการรักษา septic shock ในผู้ป่วยที่ได้สารน้ำอย่างเพียงพอร่วมกับ vasopressor และมี hemodynamic คงที่แล้ว ในกรณีที่ hymodynamic ไม่คงที่ (MAP ไม่ถึง 65 มม. ปรอท) อาจให้ hydrocortisone ขนาด 200 มก./วันทางหลอดเลือดดำ (2C)
2. ไม่จำเป็นต้องทำ ACTH stimulation test ในผู้ป่วยที่เป็น septic shock ที่จำเป็นต้องได้ hydrocortisone (2B)
3. สามารถลดขนาดของ hydrocortisone ลงได้เมื่อไม่มีความจำเป็นต้องใช้ vasopressor อีก (2D)
4. ไม่ควรให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ในการรักษา sepsis ที่ไม่มีภาวะช็อก (1D)
5. เมื่อต้องใช้ hydrocortisone ควรให้แบบหยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ (continuous drip) (2D)

การให้เลือดและส่วนประกอบของเลือด

1. ในกรณีที่ไม่มี tissue hypoperfusion แล้ว และไม่มีภาวะต่อไปนี้คือ หัวใจขาดเลือด, severe hypoxemia, เลือดออก การให้เลือดควรให้เมื่อฮีโมโกลบิน < 7 กรัม/ดล. และรักษาระดับไว้ที่ 7-9 กรัม/ดล. (1B)
2. ไม่ควรใช้ erythropoietin รักษาภาวะซีดในรายที่มี severe sepsis (1B)
3. ไม่ควรใช้ fresh frozen plasma เพียงเพื่อแก้ไขความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการในรายที่ไม่ได้มีปัญหาเลือดออกผิดปกติ หรือในรายที่ต้องเตรียมทำหัตถการ (2D)
4. ไม่ควรใช้ antithrombin ในการรักษา severe sepsis หรือ septic shock (1B)
5. ใน severe sepsis ควรพิจารณาให้เกล็ดเลือดเมื่อ (2D)

- เกล็ดเลือด < 10,000 ตัว/ลบ.มม. ในรายที่ไม่มีเลือดออกผิดปกติ
- เกล็ดเลือด < 20,000 ตัว/ลบ.มม. ในรายที่ไม่มีเลือดออกผิดปกติ ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออกผิดปกติ
- เกล็ดเลือด > 50,000 ตัว/ลบ.มม. แต่ < 100,000 ตัว/ลบ.มม. ในรายที่มีเลือกออกรุนแรง ต้องได้รับการผ่าตัด หรือต้องทำหัตถการ

อิมมูโนโกลบูลิน

ไม่ควรใช้ intravenous immunoglobulin ในการรักษา severe sepsis หรือ septic shock (2B)

Selenium

ไม่ควรใช้ intravenous selenium ในการรักษา severe sepsis หรือ septic shock (2C)

Recombinant Activated Protein C

ไม่ควรใช้ recombinant activated protein C ในการรักษา severe sepsis หรือ septic shock

การใช้เครื่องช่วยหายใจในภาวะ Sepsis-induced ARDS

1. ควรใช้ tidal volume ขนาด 6 มล./กก. (predicted body weight) ใน sepsis-induced ARDS (1A)
2. ควรติดตาม plateau pressure ในผู้ป่วย ARDS และรักษาระดับ plateau pressure ไว้ไม่เกิน 30 ซม. น้ำ (1B)
3. ควรใช้ positive end expiratory pressure (PEEP) เพื่อป้องกันไม่ให้ถุงลมแฟบในเวลาหายใจออกสุด (เพื่อป้องกันไม่ให้เกิด atelectrauma) (1B)
4. ควรใช้ high PEEP มากกว่า low PEEP ใน sepsis-induced moderate หรือ severe ARDS (2C)
5. การทำ recruitment maneuvers ควรทำในรายที่เป็น refractory hypoxemia (2C)
6. การนอนคว่ำ (prone position) ควรใช้ในรายที่เป็น ARDS ที่มีค่า PaO2/FiO2 < 100 ในสถาบันที่มีประสบการณ์ในการรักษาด้วยวิธีนี้ (2B)
7. การใช้เครื่องช่วยหายใจ ควรให้ผู้ป่วยนอนศีรษะสูง 30-45 องศา เพื่อลดโอกาสการสำลักและป้องกันการเกิด VAP (1B)

8. การใช้ noninvasive positive pressure ventilation ใน ARDS ต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง โดยต้องชั่งระหว่างประโยชน์และความเสี่ยง (2B)

9. ในการหย่าผู้ป่วยออกจากเครื่องช่วยหายใจควรใช้ weaning protocol โดยการทำ spontaneous breathing trial (SBT) โดยพิจารณาว่าครบเกณฑ์ต่อไปนี้หรือไม่

- รู้ตัวดี
- Hemodynamic คงที่ (ไม่ควรมี vasopressor)
- ไม่มีสภาวะที่รุนแรง (no serious condition)
- ใช้ ventilator support ไม่สูงมาก และใช้ PEEP ในระดับต่ำ
- ใช้ FiO_2 ในระดับที่ต่ำพอที่จะใช้ face mask หรือ nasal cannula ได้อย่างปลอดภัย

ถ้าทำ SBT ได้สำเร็จ (โดยทั่วไปประเมินที่ 30 นาที) ให้พิจารณาถอดท่อช่วยหายใจ (1A)

10. ไม่ควรใช้ pulmonary artery catheter ในทุกรายที่เป็น ARDS (1A)

11. ควรใช้ conservative fluid strategy (ปริมาณสารน้ำน้อย) มากกว่า liberal fluid strategy (ปริมาณสารน้ำมาก) ใน ARDS ที่ไม่มี tissue hypoperfusion (1C)

12. ไม่ควรใช้ beta-2 agonist ในผู้ป่วยที่เป็น ARDS เว้นแต่มี bronchospasm (1B)

Sedation, ยาแก้ปวด และ Neuromuscular Blockade

1. การให้ sedation ไม่ว่าแบบเป็นครั้งๆ (bolus) หรือให้ต่อเนื่อง (continuous) ควรใช้ในขนาดต่ำโดยมีเป้าหมายของการรักษาชัดเจน (1B)

2. ควรหลีกเลี่ยงการใช้ neuromuscular blockade ในรายที่ไม่เป็น ARDS เนื่องจากการใช้เป็นระยะเวลานานทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงได้ กรณีที่จำเป็นต้องใช้ไม่ว่าจะเป็นแบบครั้งๆ หรือให้ต่อเนื่อง ควรติดตามระดับความลึกของการ block โดยตรวจ train of four (1C)

3. อาจใช้ neuromuscular blockade ในช่วงระยะสั้นๆ (< 48 ชม.) ใน early sepsis-induced ARDS ที่มี PaO2/FiO2 < 150

การควบคุมระดับน้ำตาล

1. ให้อินซูลินเมื่อน้ำตาล > 180 มก./ดล. 2 ครั้งติดต่อกัน โดยควรควบคุมระดับน้ำตาลให้ < 180 มก./ดล. ซึ่งจะได้ผลดีกว่าการควบคุมให้ < 110 มก./ดล. (1A)

2. ควรติดตามระดับน้ำตาลทุก 1-2 ชม. จนกว่าระดับน้ำตาลและอัตราการให้อินซูลินอยู่ในระดับที่คงที่ หลังจากนั้นให้ติดตามทุก 4 ชม. (1C)

3. ควรแปลผล POCT glucose ด้วยความระมัดระวัง ค่าที่ได้อาจจะไม่ได้สะท้อนถึงระดับน้ำตาลในเลือดที่แท้จริง (UG)

Renal Replacement Therapy

1. การรักษาด้วย continuous renal replacement therapy และ intermittent hemodialysis ไม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วย severe sepsis ที่มี acute kidney injury (2B)

2. การรักษาด้วย continuous renal replacement therapy สามารถควบคุมปริมาณสารน้ำได้ดีกว่าในผู้ป่วยที่ hemodynamic ไม่คงที่ (2D)

การให้โซเดียมไบคาร์บอเนต

ไม่ใช้โซเดียมไบคาร์บอเนตในการรักษา sepsis เพื่อช่วยให้ hemodynamic คงที่ ยกเว้นกรณี pH < 7.15

Deep Vein Thrombosis (DVT) Prophylaxis

1. ผู้ป่วย severe sepsis ควรได้รับยาป้องกัน DVT (1B) โดยควรได้ low molecular weight heparin (LMWH) ฉีดใต้ผิวหนัง 1 ครั้งต่อวัน เปรียบเทียบกับ unfractionated heparin (UFH) วันละ 2 ครั้ง (1B) เปรียบเทียบกับ UFH วันละ 3 ครั้ง (2C) ในกรณีที่ creatinine clearance น้อยกว่า 30 มล./นาที พิจารณาให้ deltaparin หรือ LMWH ชนิดอื่นๆ เนื่องจากขับออกทางไตน้อยกว่า UFH (2C)

2. ใน severe sepsis ควรให้ยาป้องกัน DVT ร่วมกับการใช้ intermittent pneumatic compression (ถ้ามี) (2C)

3. ในผู้ป่วย sepsis ที่มีข้อห้ามของการให้เฮปาริน เช่น เกล็ดเลือดต่ำ การแข็งตัวของเลือดผิดปกติรุนแรง เลือดออกปริมาณมาก เลือดออกในกะโหลกศีรษะ ไม่ควรให้ยาป้องกัน DVT (1B) แต่ควรป้องกันโดยวิธีที่ไม่ใช้ยา เช่น compression stocking, intermittent compression device (2C) หากไม่มีข้อห้ามแล้ว ให้เริ่มป้องกัน DVT โดยการใช้ยา (2C)

Stress Ulcer Prophylaxis

1. ควรป้องกันด้วย H_2 blocker หรือ proton pump inhibitor (PPI) ใน severe sepsis หรือ septic shock ที่เสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก (1B)

2. เมื่อต้องให้ stress ulcer prophylaxis ควรเลือก PPI มากกว่า H_2 blocker (2D)

3. ในรายที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง ไม่ควรให้ stress ulcer prophylaxis (2B)

โภชนาการ

1. ให้ oral หรือ enteral nutrition เท่าที่ผู้ป่วยจะรับได้ ดีกว่าให้ผู้ป่วยอดอาหารหรือให้กลูโคสทางหลอดเลือดดำอย่างเดียวใน 48 ชม. แรก (2C)

2. หลีกเลี่ยงการให้ full caloric feeding ในช่วงสัปดาห์แรก แนะนำให้ low dose feeding โดยเพิ่มปริมาณช้าๆ เท่าที่ผู้ป่วยจะรับได้ (2B)

3. ควรเลือกให้กลูโคสทางหลอดเลือดดำร่วมกับการให้ enteral nutrition มากกว่าที่จะเลือก parenteral nutrition อย่างเดียว หรือ parenteral nutrition ร่วมกับ enteral nutrition ในช่วงสัปดาห์แรกหลังจากที่วินิจฉัย severe sepsis หรือ septic shock (2B)

4. ควรให้อาหารที่ไม่มี immunonutrition มากกว่าอาหารที่มี immunonutrition ในผู้ป่วย severe sepsis (2C)

เป้าหมายของการรักษา

1. อภิปรายเป้าหมายการรักษาให้แก่ผู้ป่วยและครอบครัว (1B)

2. แผนการรักษาควรมีเป้าหมายของการรักษา หากจำเป็นต้องให้ palliative care ให้ปฏิบัติตามหลักการของ palliative care (1B)

3. ตั้งเป้าหมายของการรักษาแต่เนิ่นๆ ปรับเปลี่ยนเป้าหมายให้ยืดหยุ่นได้ แต่ไม่ควรกำหนดเป้าหมายล่าช้ากว่า 72 ชม. หลังรับผู้ป่วยไว้ในหออภิบาล (2C)

ภาวะช็อกแบบอื่น ๆ

1. Neurogenic shock

- เกิดจากความผิดปกติของสมองหรือไขสันหลัง ทำให้ autonomic nervous system ทำงานผิดปกติไป ส่งผลให้เกิด venodilatation และ venous pooling
- การรักษาโดยให้สารน้ำและ vasoactive drug

2. Endocrinologic shock

- Myxedema ทำให้เกิดภาวะช็อกได้จาก vasoconstriction รักษาโดยฮอร์โมนไทรอยด์ โดยต้องเฝ้าระวังภาวะหัวใจขาดเลือดที่อาจเกิดขึ้นได้ระหว่างการให้ฮอร์โมนไทรอยด์
- Thyroid strom ทำให้เกิดภาวะช็อกได้จาก vasodilatation โดยอาจเกิดร่วมกับ high output heart failure ได้ในรายที่อาการรุนแรง
- Adrenal crisis ทำให้เกิดภาวะช็อกได้จาก vasodilatation ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยวิกฤต ให้การรักษาด้วย hydrocortisone

Vasoactive drug

1. **Dobutamine** มีฤทธิ์กระตุ้น beta-1 และ beta-2 receptor ทำให้ cardiac output เพิ่มขึ้นร่วมกับการเกิด vasodilatation ซึ่งมีประโยชน์ใน LV systolic dysfunction

2. **Milrinone** มีฤทธิ์ positive inotropic effect โดยออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ phosphodiesterase ส่งผลให้เกิดการลดลงของ systemic vascular resistance และ pulmonary vascular resistance

3. **Levosimendan** เป็นยากลุ่ม calcium sensitizer ส่งผลให้ cardiac contractility เพิ่มขึ้นโดยไม่ทำให้ intracellular calcium เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังทำให้ diastolic function ดีขึ้น อย่างไรก็ตามยานี้ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาอยู่

4. **Dopamine** ขนาดยาที่ต่ำ (1-3 ไมโครกรัม/กก./นาที) ทำให้เกิดการขยายตัวของ splanchnic circulation ดีขึ้น แต่มีการศึกษาที่แสดงว่า dopamine ทำให้เกิดการลดลงของ mesenteric blood flow มากกว่า norepinephrine

5. **Norepinephrine** สามารถกระตุ้นได้ทั้ง alpha receptor และ beta receptor มีที่ใช้ใน vasodilatory shock และมีการศึกษาที่แสดงว่าการใช้ norepinephrine สามารถทำให้ความดันโลหิตขึ้นได้เร็วกว่า dopamine

6. **Phenylephrine** เป็น pure alpha-1 agonist มีฤทธิ์ vasoconstriction ทั้งหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ มีที่ใช้ใน tachyarrythmia ที่มีภาวะช็อกร่วมด้วย เนื่องจากยาไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของอัตราการ

ตารางที่ 89.2 ที่ใช้ของ vasoactive drug ชนิดต่างๆ

ชนิดและเหตุของภาวะช็อค	ยาอันดับแรก	ยาอันดับที่สอง
Anaphylactic shock	Epinephrine 1:10,000 (100 ไมโครกรัม) 1 มล. ฉีดช้าๆ ต่อด้วย 0.02 ไมโครกรัม/กก./นาที (5-15 ไมโครกรัม/นาที) หยดทางหลอดเลือดดำ	Norepinephrine 0.1-1 ไมโครกรัม/กก./นาที (0.5-30 ไมโครกรัม/นาที) หยดทางหลอดเลือดดำ
Cardiogenic shock, left ventricular	SBP <70, norepinephrine 0.1-1 ไมโครกรัม/กก./นาที (0.5-30 ไมโครกรัม/นาที) หยดทางหลอดเลือดดำ SBP 70-90, dopamine 15 ไมโครกรัม/กก./นาที หยดทางหลอดเลือดดำ SBP >90, dobutamine 2-20 ไมโครกรัม/กก./นาที หยดทางหลอดเลือดดำ	Amrinone 0.75 มก./กก. loading ต่อด้วย 5-10 ไมโครกรัม/กก./นาที (ไม่แนะนำใน post-MI) Milrinone 50 ไมโครกรัม/กก. loading ต่อด้วย 5-10 ไมโครกรัม/กก./นาที (ไม่แนะนำใน post-MI)
Cardiogenic shock, pulmonary embolism	Dobutamine 5 ไมโครกรัม/กก./นาที หยดทางหลอดเลือดดำ Norepinephrine 0.1-1 ไมโครกรัม/กก./นาที หยดทางหลอดเลือดดำ	Phenylephrine 10-20 ไมโครกรัม/กก./นาที หยดทางหลอดเลือดดำ
Hemorrhagic shock	Volume resuscitation	Dopamine 5-15 ไมโครกรัม/กก./นาที หยดทางหลอดเลือดดำเป็นตัวเสริมชั่วคราว
Neurogenic shock	Dopamine 5-15 ไมโครกรัม/กก./นาที หยดทางหลอดเลือดดำ	Norpinephrine 0.1-1 ไมโครกรัม/กก./นาที หยดทางหลอดเลือดดำ Phenylephrine 10-20 ไมโครกรัม/กก./นาที หยดทางหลอดเลือดดำ
Septic shock	Norepinephrine 0.1-1 ไมโครกรัม/กก./นาที หยดทางหลอดเลือดดำ Dobutamine 5 ไมโครกรัม/กก./นาที หยดทางหลอดเลือดดำ	Epinephrine 0.02 ไมโครกรัม/กก./นาที หยดทางหลอดเลือดดำ Dopamine 5-15 ไมโครกรัม/กก./นาที หยดทางหลอดเลือดดำ
Toxic drug overdose with shock	Norepinephrine 0.1-1 ไมโครกรัม/กก./นาที หยดทางหลอดเลือดดำ	Phenylephrine 10-20 ไมโครกรัม/กก./นาที หยดทางหลอดเลือดดำ Glucagon 5 มก. ฉีด bolus ต่อด้วย 1-5 มก./ชม. หยดทางหลอดเลือดดำ (beta blocker overdose) Calcium gluconate 0.6 มล./กก. ฉีด bolus ต่อด้วย 0.6-1.5 มล./กก./ชม. หยดทางหลอดเลือดดำ Insulin เริ่มที่ 0.1 ยูนิต/กก./ชม. ไตเตรตถึงเป้าที่ 1 ยูนิต/กก./ชม. (beta blocker overdose)

เต้นของหัวใจ

7. **Epinephrine** ออกฤทธิ์ทั้ง alpha receptor และ beta receptor ทำให้มีฤทธิ์ vasoconstriction ที่รุนแรง การใช้ epinephrine ทำให้มีอุบัติการณ์ของการเกิด mesenteric ischemia สูงขึ้น

8. **Vasopressin** เป็นยาที่เริ่มมีการศึกษามากขึ้นในช่วงหลังนี้ ออกฤทธิ์ต่อ vasopressin receptor เนื่องจากในผู้ป่วย septic shock จะมีภาวะ relative deficiency ของ vasopressin จึงมีการศึกษาการใช้ vasopressin เปรียบเทียบกับการใช้ norepinephrine พบว่าการใช้ vasopressin ไม่ได้ทำให้อัตราตายจาก septic shock ลดลง ดังนั้นจึงต้องรอผลการศึกษาต่อไปในการนำ vasopressin มาใช้

เอกสารอ้างอิง

1. Walley KR, Wood LDH. Shock. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH, editors. Principles of critical care. 2nd edition. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 1998.
2. Ellender TJ. The use of vasopressors and inotropes in the emergency medical treatment of shock. Emerg Med Clin North Am 2008;26:759-86.
3. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008. Crit Care Med 2008; 36:296-327.
4. เอกรินทร์ ภูมิพิเชฐ. Learning from sepsis campaign guideline: Supportive care therapy. ใน: เอกรินทร์ ภูมิพิเชฐ, ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล, บรรณาธิการ Critical Care: The Model of Holistic Approach 2008-2009. กรุงเทพฯ: บ. บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด; 2551. หน้า 33-48.
5. เอกรินทร์ ภูมิพิเชฐ. Practical hemodynamic management. ใน: เอกรินทร์ ภูมิพิเชฐ, ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล, บรรณาธิการ Critical Care: The Model of Holistic Approach 2008-2009. กรุงเทพฯ: บ. บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด; 2551. หน้า 115-59.
6. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. J Crit Care Med 2013;41:580-637.

90 Hemodynamic Monitoring

เอกรินทร์ ภูมิพิเชฐ

ผู้ป่วยหนักมักมีปัญหาทางด้านพลศาสตร์การไหลเวียนเลือด (hemodynamic) ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด การติดตามเฝ้าระวังจึงเป็นสิ่งที่จำเป็น ในบทความนี้จะกล่าวถึงหลักการเฝ้าระวังที่สำคัญในการดูแลผู้ป่วยหนัก

ประเภทของ Hemodynamic Monitoring

1. **Invasive hemodynamic monitoring** ที่สำคัญได้แก่ arterial line (A-line), central venous pressure (CVP), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)

2. **Non-invasive hemodynamic monitoring** ที่สำคัญได้แก่ echocardiography

ในบทความนี้จะกล่าวถึง invasive hemodynamic monitoring เท่านั้น

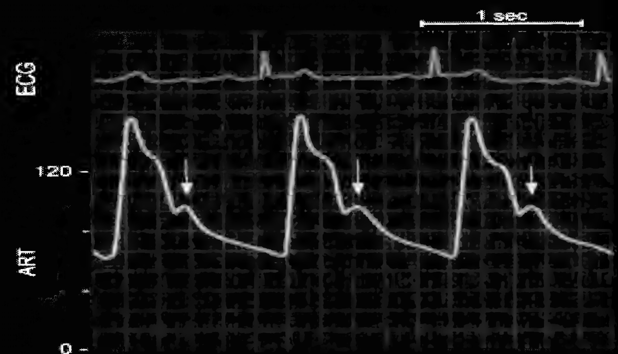
Arterial Line

ลักษณะปกติของ arterial pressure waveform แสดงใน **ภาพที่ 90.1**

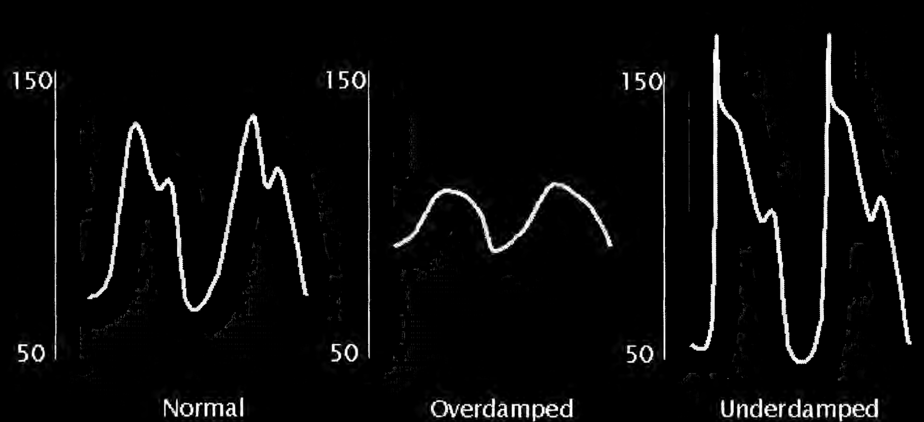
ในการแปลผล arterial pressure waveform นั้น แพทย์ต้องมีความรู้เรื่อง damping system เนื่องจากมีผลต่อค่า systolic และ diastolic blood pressure (BP) โดยตรง damping system ของ arterial line ที่ควรทราบได้แก่ (**ภาพที่ 90.2**)

1. **Underdamped arterial waveform** จะพบว่า systolic BP สูงขึ้น diastolic BP ลดลง โดยที่ mean arterial pressure (MAP) คงที่ สาเหตุเกิดจากการต่อสายที่ยาวเกินไป หรือการมีฟองอากาศขนาด 0.05-0.25 มล.

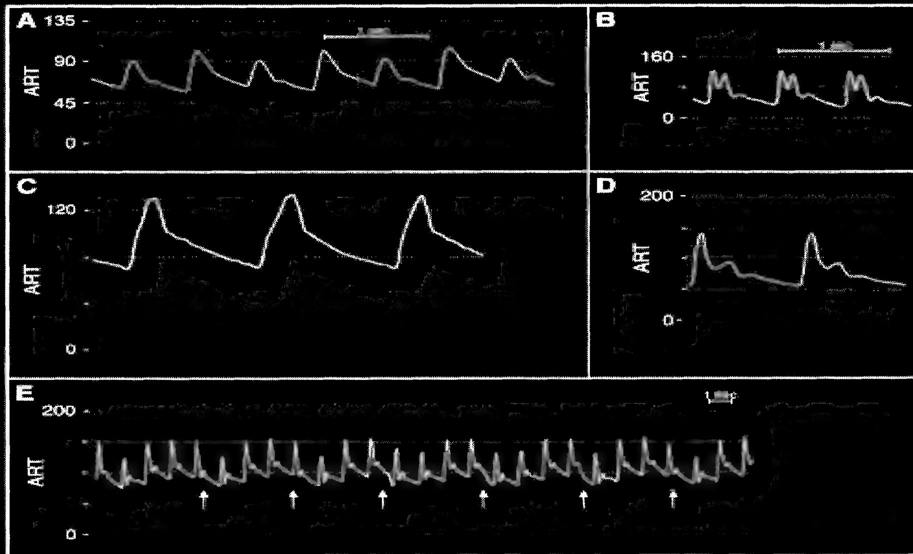
2. **Overdamped arterial waveform** จะพบว่า systolic BP ต่ำลง diastolic BP สูงขึ้น โดยที่ mean arterial BP คงที่ สาเหตุเกิดจากฟองอากาศที่ใหญ่กว่า 0.25



ภาพที่ 90.1 ลักษณะของ arterial pressure waveform โดยจุดสูงสุดคือ systolic blood pressure จุดต่ำสุดคือ diastolic blood pressure ลูกศรแสดง dicrotic notch ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ aortic valve ปิด



ภาพที่ 90.2 แสดงความผิดปกติของ arterial waveform แบบ overdamp และ underdamp



ภาพที่ 90.3 แสดงความผิดปกติของ arterial pressure waveform A. pulsus alternans, B. pulsus bisferiens, C. pulsus parvus et tardus, D. spike and dome pattern, E. pulsus paradoxus

มล.ในสาย มีก้อนเลือดขวางอยู่ สามารถแก้ไขได้โดยการ flush สาย

ความผิดปกติของ arterial pressure waveform ที่ควรทราบ (**ภาพที่ 90.3**)

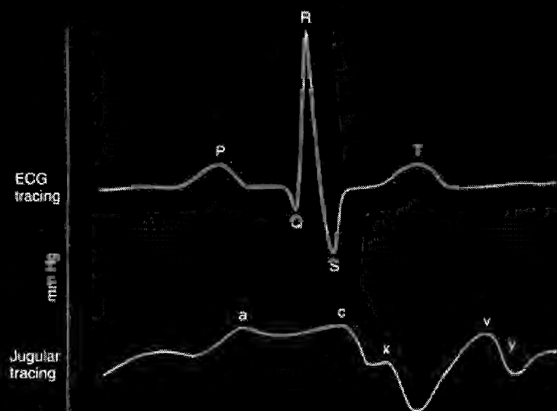
1. Pulsus alternans จะพบลักษณะของ arterial waveform มี amplitude เล็กและใหญ่สลับกันไป พบได้ใน LV systolic failure ที่มีอาการรุนแรง

2. Pulsus bisferiens จะพบลักษณะของ arterial waveform ที่มี dicrotic notch สูงเกือบเท่ากับ systolic BP โดยที่มี pulse pressure กว้าง พบได้ใน aortic regurgitation (AR)

3. Pulsus parvus et tardus จะพบลักษณะของ arterial waveform ที่มีขนาดเล็กกว่าปกติ dicrotic notch ไม่ชัดเจนเนื่องจาก aortic valve ผิดปกติ โดยที่มี pulse pressure แคบ พบได้ใน aortic stenosis (AS)

4. Spike and dome pattern จะพบลักษณะของ arterial waveform ที่มี systolic pressure สูงกว่าปกติ และพบ dicrotic อยู่ต่ำกว่า systolic blood pressure มาก พบได้ใน hypertrophic cardiomyopathy (HCM)

5. Pulsus paradoxus จะพบลักษณะของ arterial waveform ที่มีการลดลงของ systolic BP มากกว่าปกติในช่วงการหายใจเข้า ทำให้ systolic BP ในช่วงหายใจเข้าลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับ systolic BP ในช่วงหายใจออก > 10 มม.ปรอท พบได้ใน cardiac tamponade, severe pulmonary embolism



ภาพที่ 90.4 แสดง CVP waveform ที่ปกติ ประกอบไปด้วย positive a, c, v wave และ negative wave คือ x descent และ y descent โดยที่ a wave จะตามหลัง P wave ของ EKG, c wave จะตามหลัง QRS complex และ v wave จะตามหลัง T wave ของ EKG เล็กน้อย

Central Venous Pressure

ลักษณะของ CVP waveform ที่ปกติ แสดงใน **ภาพที่ 90.4**

ส่วนประกอบของ CVP Waveform

A wave เกิดจากการบีบตัวของ RA (RA) เพื่อบีบไล่เลือดครั้งสุดท้ายจาก RA ไปยัง RV(RV) ในขณะที่ลิ้นไตรคัสปิดยังเปิดอยู่

C wave เกิดจากการบีบตัวของ RV ในขณะที่ลิ้นไตรคัสปิดและลิ้นพัลโมนิกยังปิดอยู่ (isovolemic contraction) ทำให้มี bulging ของลิ้นไตรคัสปิดไปยัง RA ส่งผลให้ RA pressure สูงขึ้นเล็กน้อย จึงเกิดเป็น C wave ขึ้น

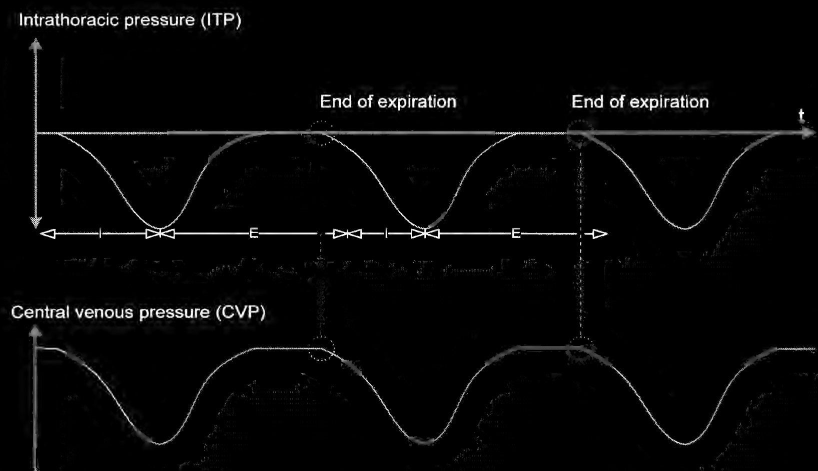
X descent เกิดจากลิ้นพัลโมนิกเปิดในขณะที่มีการบีบตัวของ RV เลือดจึงออกจาก RV ไปยัง pulmonary artery ทำให้ความดันใน RV ลดลง ส่งผลให้ความดันใน RA ลดลง จึงเกิดเป็น X descent ขึ้น

V wave เกิดจากเลือดใน superior vena cava (SVC) และ inferior vena cava (IVC) เทเข้า RA ในขณะที่ลิ้นไตรคัสปิดปิดอยู่ ทำให้ความดันใน RA สูงขึ้น จึงเกิดเป็น v wave ขึ้น

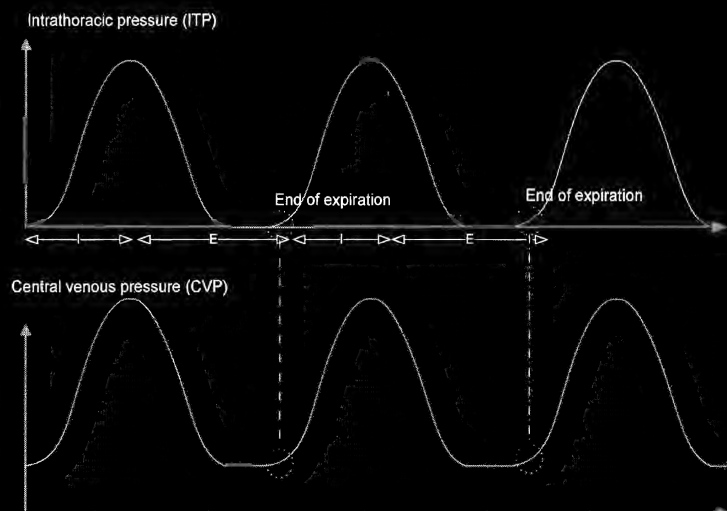
Y descent เกิดจากการที่ลิ้นไตรคัสปิดเปิด ทำให้เลือดไหลจาก RA ไปยัง RV แบบ passive filling ทำให้ความดันใน RA ลดลง จึงเกิดเป็น y descent

การวัด CVP

1. ต้องวัดจากตำแหน่งอ้างอิง (reference point, zero point) ซึ่งเป็นตำแหน่ง intercostals space ที่ 4 ตัดกับ midaxillary line หรือจะใช้ตำแหน่ง midchest ซึ่งเป็นตำแหน่งกึ่งกลางของความหนาของผนังทรวงอกในตำแหน่ง intercostal space ที่ 4 ก็ได้



ภาพที่ 90.5 แสดงการวัด CVP ขณะผู้ป่วยหายใจเอง (spontaneous breathing), จุดประเส้นตรง แสดงตำแหน่งจุดสิ้นสุดของการหายใจออก (end of expiration) ซึ่งจะตรงกับ column น้ำสูงสุด คือ CVP ค่าสูง, I หมายถึง inspiratory time, E หมายถึง expiratory time



ภาพที่ 90.6 แสดงการวัด CVP ขณะผู้ป่วยใช้เครื่องช่วยหายใจความดันบวก (positive pressure ventilation), จุดประเส้นตรง แสดงตำแหน่งจุดสิ้นสุดของการหายใจออก (end of expiration) ซึ่งจะตรงกับ column น้ำต่ำสุด คือ CVP ค่าต่ำ, I หมายถึง inspiratory time, E หมายถึง expiratory time

2. ควรวัดในท่าผู้ป่วยนอนราบถ้าทำได้ แต่หากผู้ป่วยนอนราบไม่ได้ก็สามารถวัด CVP ได้ เนื่องจาก zero point ที่กำหนดไว้ย่อมเคลื่อนไปตามผู้ป่วยอยู่แล้ว

3. ต้องวัดที่จุดสิ้นสุดของการหายใจออก เนื่องจากเป็นจุดที่ความดันในทรวงอกใกล้เคียงศูนย์มากที่สุด หากผู้ป่วยหายใจเอง CVP ที่วัดได้จะเป็นค่าสูง หากผู้ป่วยหายใจโดยใช้เครื่องช่วยหายใจ CVP ที่วัดได้จะเป็นค่าต่ำ (**ภาพที่ 90.7**)

หากผู้ป่วยมีการหายใจออกที่ลำบาก ไม่สามารถวัด CVP ที่จุดสิ้นสุดของการหายใจออกได้ เนื่องจากที่จุดสิ้นสุดของการหายใจออก ความดันในทรวงอกยังคงเป็นบวกอยู่ซึ่งไม่ใกล้เคียงศูนย์ (**ภาพที่ 90.8**) ซึ่งต้องหาสาเหตุว่าผู้ป่วยหายใจออกลำบากเพราะเหตุใด ในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจอาจแก้ไขโดยการปรับเครื่องช่วยหายใจให้เหมาะสม ในกรณีที่จำเป็นอาจใช้ยา sedative หรือ muscle relaxant

ความผิดปกติของ CVP Waveform ที่ควรทราบ

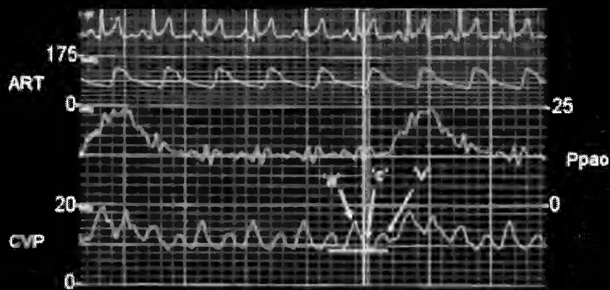
1. **Cannon a wave** เป็นภาวะที่มี a wave ขนาดใหญ่ พบได้ใน AV discociation, AV block, tricuspid stenosis, decrease right ventricular compliance

2. **Absent a wave** เป็นภาวะที่ไม่มี a wave พบได้ใน atrial fibrillation (AF), atrial flutter, pacemaker rhythm, ventricular rhythm

3. **Giant v wave** เป็นภาวะที่มี v wave ขนาดใหญ่ พบได้ใน tricuspid regurgitation, ventricular failure, decrease atrial compliance

4. **Prominent x descent** เป็นภาวะที่มี x descent ชัดเจน พบได้ใน cardiac tamponade

5. **Prominent y descent** เป็นภาวะที่มี y descent ชัดเจน พบได้ใน constrictive pericarditis, restrictive cardiomyopathy



ภาพที่ 90.7 แสดงการอ่านค่า CVP ในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ ซึ่งต้องวัดในตำแหน่งการหายใจออกสุด (end of expiration) และอ่านในตำแหน่ง base ของ c wave ซึ่งจะอยู่ตามหลัง QRS complex เล็กน้อย ในกรณีที่เห็น c wave ไม่ชัดเจน อาจอนุโลมให้อ่านในตำแหน่งของ a wave ได้

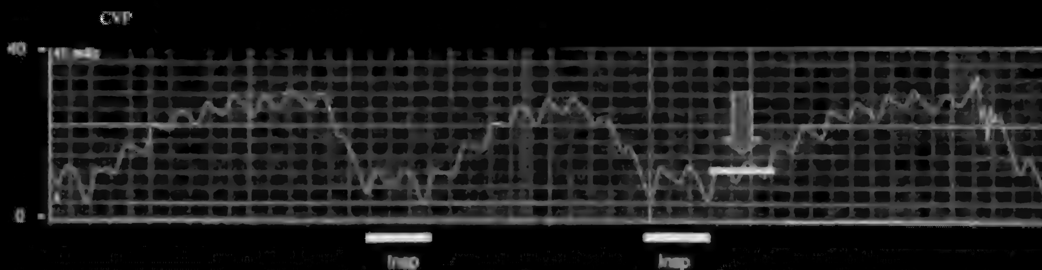
การแปลผลค่า CVP

โดยทั่วไป ค่า CVP ที่ต่ำบ่งบอกว่าร่างกายอยู่ในภาวะขาดน้ำ (hypovolemic state) ค่า CVP ที่สูงบ่งบอกว่าร่างกายอยู่ในภาวะน้ำเกิน (hypervolemic state) แต่เนื่องจากค่า CVP ที่วัด เป็นการวัดความดันในหลอดเลือดดำส่วนกลาง ซึ่งบ่งบอกถึงการทำงานของหัวใจห้องขวา ดังนั้นการที่จะใช้ CVP ประเมินปริมาณสารน้ำในหัวใจห้องซ้าย ซึ่งจะช่วยในการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะน้ำขาดหรือน้ำเกินนั้น แพทย์จึงต้องเข้าใจข้อจำกัดของ CVP ในการแปลผลปริมาณสารน้ำในร่างกาย เพราะความดันของ CVP ไม่ได้บ่งบอกถึงปริมาณสารน้ำ (volume status) เสมอไป

1. ภาวะที่ CVP สูง แต่ปริมาณสารน้ำในร่างกายขาด (false high CVP)

ปัจจัยที่เกิดจากผู้ป่วย

- Pulmonary artery ถ้าความดันใน pulmonary artery สูงขึ้น จะทำให้ความดันใน RV และ RA สูงขึ้น ส่ง



ภาพที่ 90.8 แสดงผลของการหายใจออกลำบากต่อการวัด CVP ในผู้ป่วยที่หายใจเอง (spontaneous breathing) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าจุดสิ้นสุดของการหายใจออก ความดันมีค่าเป็นบวก ซึ่งมีผลต่อการวัด CVP ทำให้วัด CVP ได้สูงกว่าความเป็นจริง

ผลให้ CVP สูงขึ้น พบในผู้ป่วย pulmonary embolism หรือผู้ป่วยที่มี primary pulmonary artery hypertension ที่รุนแรง เลือดจะไปยังหัวใจห้องซ้ายลดลง

- Pericardium ถ้าความดันใน pericardial cavity สูงขึ้น จะกด RV โดยตรง เนื่องจาก RV มีผนังบาง และอยู่ด้านหน้าสุดเมื่อผู้ป่วยอยู่ในท่านอนหงาย เมื่อความดันใน RV สูงขึ้น ส่งผลให้ความดันใน RA และ CVP สูงขึ้นตามลำดับ เลือดจะไปยังหัวใจห้องซ้ายลดลง พบได้ในผู้ป่วย cardiac tamponade และ constrictive pericarditis
- ลิ้นพัลโมนิก ภาวะที่ลิ้นพัลโมนิกตีบหรือรั่ว ส่งผลให้ความดันใน RV และ RA สูงขึ้น ทำให้ CVP สูงขึ้น เลือดจะไปยังหัวใจห้องซ้ายลดลง
- RV ภาวะที่มี RV ทำงานลดลง ส่งผลให้ความดันใน RV และ RA สูงขึ้น ทำให้ CVP สูงขึ้น เลือดจะไปยังหัวใจห้องซ้ายลดลง พบได้ในผู้ป่วย RV infarction, cardiomyopathy, myocarditis ที่สำคัญคือภาวะ metabolic acidosis ที่รุนแรง ซึ่งภาวะเลือดในร่างกายที่เป็นกรดนั้นจะกดการทำงานของ RV และ LV
- Left to right shunt เช่น atrial septal defect (ASD), ventricular septal defect (VSD), patent ductus arteriosus (PDA) เหล่านี้ทำให้ความดันใน RVและ RA สูงขึ้น ส่งผลให้ CVP สูงขึ้น
- ลิ้นไตรคัสปิด ภาวะที่ลิ้นไตรคัสปิดตีบหรือรั่ว ทำให้ความดันใน RA สูงขึ้น ทำให้ CVP สูงขึ้น เลือดจะไปยังหัวใจห้องซ้ายลดลง
- RA พบได้ในผู้ป่วยที่เป็น chronic AF ซึ่งจะทำให้ RA และ LA มีขนาดใหญ่ขึ้น ทำให้ความดันใน RA สูงขึ้น
- SVC พบได้ในผู้ป่วยที่เป็น SVC obstruction เลือดจะไปยังหัวใจห้องซ้ายลดลง
- Intraabdominal pressure พบได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ intraabdominal hypertension ซึ่งความดันในช่องท้องที่สูงขึ้น จะส่งผ่านไปยังกระบังลม ส่งผลให้ความดันในทรวงอกสูงขึ้น ทำให้ CVP สูงขึ้น พบได้ในผู้ป่วยที่มีสารน้ำในช่องท้อง, อิเลียส, hollow viscous perforation, ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันรุนแรง หรือผู้ป่วยที่ได้รับสารน้ำจำนวนมาก

ปัจจัยที่เกิดจากการรักษา

- การใช้เครื่องช่วยหายใจ (mechanical ventilator) เนื่องจากการใช้เครื่องช่วยหายใจเป็น positive pressure ventilation กล่าวคือเป็นการให้ความดันบวกเข้าไปในทรวงอก ทำให้ความดันในทรวงอกสูงขึ้น ทำให้ CVP สูงขึ้น
- การใช้ PEEP (positive end expiratory pressure) เนื่องจากการใช้ PEEP เป็นการเพิ่มความดันบวกในทรวงอกในช่วงหายใจออกสุดซึ่งทำให้ความดันในทรวงอก (intrathoracic pressure) เพิ่มขึ้น และการวัด CVP เป็นการวัดความดันที่ end of expiration โดยตรง ส่งผลทำให้ CVP สูงขึ้น
- การใช้ vasoactive drug เนื่องจากการใช้ vasoactive drug นอกจากจะทำให้หลอดเลือดแดงหดตัวซึ่งเป็นการเพิ่ม afterload ทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นแล้ว การใช้ vasoactive drug ในขนาดสูงยังทำให้หลอดเลือดดำหดตัว (venoconstriction) ซึ่งรวมถึงหลอดเลือดดำส่วนกลางด้วย จึงทำให้ CVP สูงขึ้น ดังนั้นในทางเวชปฏิบัติจึงพบได้เสมอว่า ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะช็อกที่ CVP สูง แพทย์จะทำการเพิ่ม vasoactive drug เมื่อเพิ่ม vasoactive drug แล้วมาทำการวัด CVP ซ้ำ ก็จะเข้าใจว่าผู้ป่วย CVP สูง ก็จะทำการเพิ่ม vasoactive drug ต่อไปอีก โดยไม่คิดว่าภาวะที่ CVP สูงนั้นเป็นภาวะที่ CVP สูงลวง (false high CVP) ที่เกิดจากการใช้ vasoactive drug ขนาดสูง หรือเกิดจากภาวะอื่น

ปัจจัยจากตัวสาย CVP

สาย CVP อาจมีลิ่มเลือดอุดตันในสาย สายหักพับ หรือสายแตะที่ผนังหลอดเลือด ทำให้เลือดไหลเข้าออกจากสาย CVP ได้ไม่สะดวก ทำให้ CVP สูงขึ้น ซึ่งสามารถวินิจฉัยได้ง่ายโดยการดูว่า column น้ำในขณะที่วัด CVP มีการกระเพื่อมขึ้นลงตามการหายใจหรือไม่ ถ้าต้องการเลื่อนสาย CVP เพื่อปรับตำแหน่งสาย สามารถเลื่อนออกได้อย่างเดียวเท่านั้น ไม่สามารถเลื่อนเข้าได้

2. ภาวะที่ CVP ต่ำ แต่ปริมาณสารน้ำในร่างกายเกิน (false low CVP)

ภาวะนี้พบได้น้อย อาจพบได้ในผู้ป่วย LV failure ในระยะแรก โดยที่ผู้ป่วยมี pulmonary edema แล้ว แต่เลือดยังไม่ทันกลับมายังหัวใจห้องขวา ดังนั้นจึงยังไม่พบ CVP สูงขึ้น ซึ่งภาวะนี้มีความสำคัญเมื่อพบผู้ป่วยที่มีภาพรังสีทรวงอกแสดงลักษณะ diffuse alveolar infiltration เนื่องจากต้องแยกว่าเป็น cardiogenic pulmonary edema หรือ noncardiogenic pulmonary edema เพราะการรักษาต่างกัน ดังนั้นจึงไม่สามารถใช้ค่า CVP เพียงค่าเดียวในการวินิจฉัยได้ ต้องขึ้นกับลักษณะทางคลินิก

อื่นๆ ประกอบด้วย

การนำค่า CVP ไปใช้ในผู้ป่วยหนัก

ค่า CVP ที่วัดได้จะมีความหมายต่อเมื่อพลศาสตร์ในการไหลเวียนเลือดของผู้ป่วยผิดปกติ มีประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะช็อก (ความผิดปกติระดับ macrocirculation) ซึ่งช่วยในการตัดสินใจว่าจะให้สารน้ำหรือให้ vasoactive drug

2. ผู้ป่วยที่พ้นภาวะช็อกแล้ว แต่ tissue perfusion ยังไม่ดี (ความผิดปกติระดับ microcirculation) เช่น ปัสสาวะยังออกน้อยกว่า 0.5 มล./กก./ชม. อาจใช้ CVP เป็นตัวตัดสินว่าจะให้สารน้ำต่อไปหรือให้ยาขับปัสสาวะเพื่อให้ปัสสาวะออกมากขึ้น

อย่างไรก็ตาม ค่า CVP เพียงค่าเดียวไม่สามารถตัดสินได้ว่าผู้ป่วยนั้นอยู่ในภาวะที่ขาดน้ำหรือน้ำเกิน ต้องใช้ลักษณะทางคลินิกอื่นๆ ประกอบ หรืออาจทำ fluid challenge test เพื่อช่วยในการวินิจฉัย

ค่า CVP เพียงค่าเดียวไม่ได้ช่วยในการประเมินภาวะ leakage ของสารน้ำได้ เนื่องจากการ leakage ของสารน้ำขึ้นกับ hydrostatic pressure และ oncotic pressure หากค่า oncotic pressure ต่ำ เช่น hypoalbuminemia ก็เกิด vascular leakage ได้ แม้ว่า hydrostatic pressure อยู่ในเกณฑ์ปกติ

Pulmonary Artery Catheter

สาย Swan-Ganz catheter หรือ pulmonary (PA) catheter เป็นสายสวนที่นายแพทย์ Jereny Swan ประดิษฐ์ขึ้นในปี ค.ศ. 1970 ลักษณะของสายสวนยาว 110 ซม. เส้นผ่าศูนย์กลางของสาย 2.3 มม. (7 French) ที่ใช้ในหอผู้ป่วยหนักอาจเป็นสายชนิด 3 หาง, 4 หาง หรือ 5 หาง แต่ที่ใช้บ่อยคือชนิด 3 หางหรือ 4 หาง ซึ่งมีส่วนประกอบที่สำคัญ ดังนี้ (**ภาพที่ 90.9**)

1. Proximal port มีรูเปิดที่ 30 ซม.จากปลายสาย ทำหน้าที่ในการวัด CVP และเป็น port ที่ให้สารน้ำและยา

2. Distal port มีรูเปิดที่ปลายสาย ทำหน้าที่วัด PA pressure

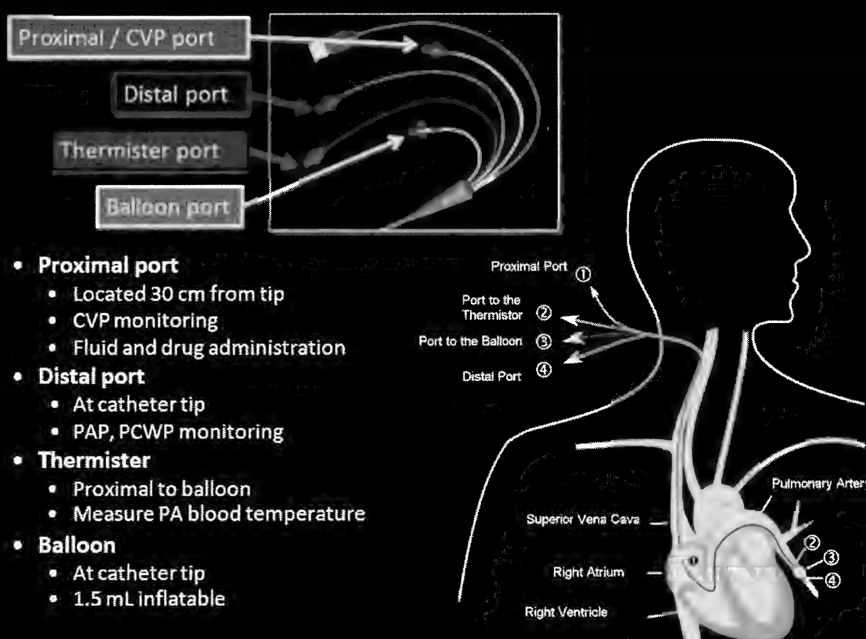
3. Balloon port โดยจะมีบอลลูนอยู่ที่ปลายสาย เมื่อเป่าบอลลูนจะเป็นการวัดความดันของหัวใจห้องถัดไปคือ LA (**ภาพที่ 90.10**)

4. Thermister port (พบใน 4-tail) มีรูเปิดที่ปลายสายโดยอยู่ proximal ต่อปลายเปิดของ distal lumen ทำหน้าที่ในการวัด core temperature

Waveform ที่ได้จาก PA Catheter (ภาพที่ 90.11)

1. RA pressure waveform มีลักษณะเหมือน CVP waveform ประกอบไปด้วย wave a, c, x, v, y

2. RV pressure waveform ประกอบไปด้วย sys-

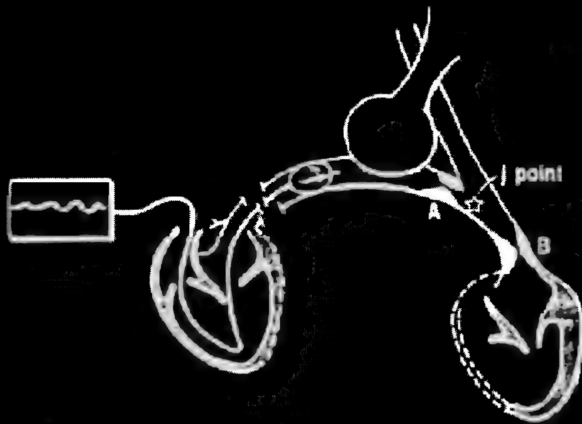


ภาพที่ 90.9 แสดงส่วนประกอบของสาย pulmonary artery catheter

tolic RV pressure และ diastolic RV pressure ซึ่ง systolic PA pressure จะสูงกว่า RA waveform ชัดเจน

3. PA pressure waveform ประกอบไปด้วย systolic PA pressure และ diastolic PA pressure ซึ่ง systolic PA pressure จะมีค่าเท่ากับ RV systolic pressure ส่วน diastolic PA pressure จะมีค่าสูงกว่า diastolic RV pressure และพบมีลักษณะของ dicrotic notch

4. PCWP waveform มีลักษณะคล้าย CVP waveform (ความแตกต่างแสดงใน**ตารางที่ 90.1**) ประกอบไปด้วย wave a, c, x, v, y มีค่าต่ำกว่า diastolic PA pressure หากพบว่า PCWP มีค่าสูงกว่า diastolic PA pressure ให้สงสัยไว้ก่อนว่ามีภาวะ overwedge หรือไม่ ซึ่งเกิดจากการที่ใส่สาย PA catheter ลึกจนเกินไป (ตำแหน่งของ PA catheter ที่เหมาะสมในการใส่แสดงใน**ตารางที่ 90.2**) ในกรณีของ cardiac tamponade จะพบว่า PCWP เท่ากับ diastolic PA pressure เท่ากับ CVP เรียกว่า diastolic equalization



ภาพที่ 90.10 แสดงการวัด pulmonary capillary wedge pressure โดยการเป่าบอลลูนซึ่งจะเป็นการวัดความดันใน LA

West's Lung Zone

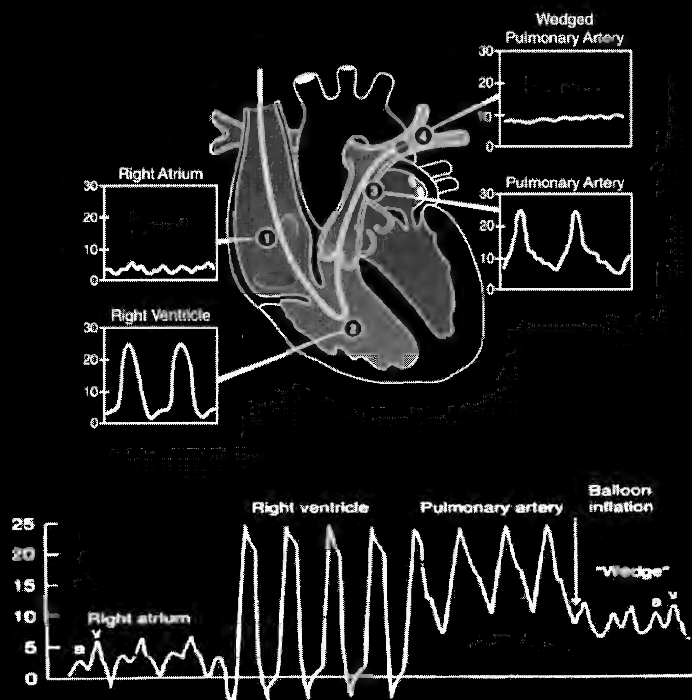
West's lung zone เป็น physiologic lung zone ไม่ใช่ anatomical lung zone เป็น lung zone ที่มีการเปลี่ยนแปลงไปตามพยาธิสรีรวิทยาของผู้ป่วย (**ภาพที่ 90.12** และ **ตารางที่ 90.2**)

Zone I เป็นโซนที่ alveolar pressure > PA pressure > pulmonary capillary pressure

Zone II เป็นโซนที่ PA pressure > alveolar pressure > pulmonary capillary pressure

Zone III เป็นโซนที่ PA pressure > pulmonary capillary pressure > alveolar pressure

การใส่ *PA catheter ควรใส่ให้อยู่ใน zone III* เนื่องจากหากใส่ PA catheter ให้อยู่ใน zone I หรือ zone II พบว่า



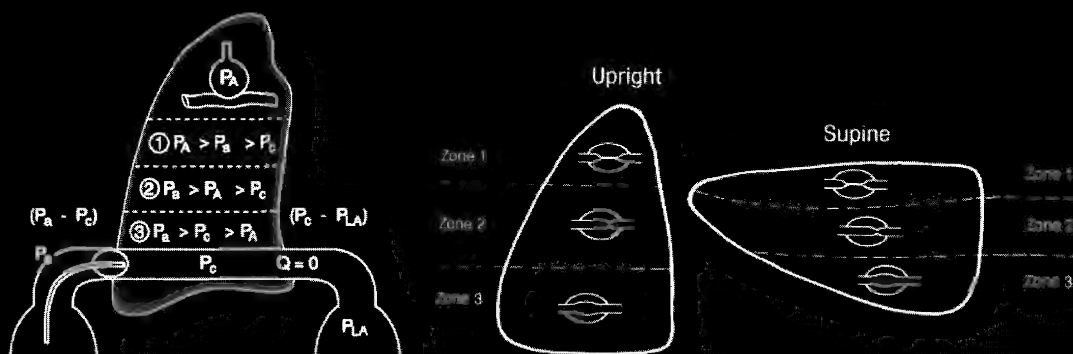
ภาพที่ 90.11 แสดง pressure waveform เมื่อใส่สาย pulmonary artery catheter ซึ่งประกอบด้วย right atrial pressure waveform, right ventricular waveform, pulmonary artery waveform และ pulmonary capillary wedge pressure waveform ตามลำดับ

ตารางที่ 90.1 แสดงความแตกต่างระหว่าง CVP waveform และ PCWP waveform

CVP	PCWP
• a wave สูงกว่า v wave • Peak a wave ตามหลัง P wave = 80 m/sec อยู่ใน PR interval • Peak v wave เกิดในช่วงปลายของ T wave	• v wave ใหญ่กว่าและสูงกว่า a wave • Peak a wave ตามหลัง P wave = 240 m/sec อยู่ตรงกับ QRS complex • Peak ของ v wave เกิดตามหลัง T wave

ตารางที่ 90.2 ตำแหน่งของสาย PA catheter เมื่อถึง RA, RV และ PA ตามลำดับ

Insertion site	Distance (cm) to			Advantages	Disadvantages
	RA	RV	PA		
Internal jugular	15-20	30	40	Easy to float, esp. from right Easy to cannulate	Puncture of carotid relatively common Risk of pneumothorax
Subclavian	15-20	30	40	Easy to float, esp from left Easy to cannulate	Higher risk of pneumothorax than with IJ approach
Femoral	45	55	65	Easy to cannulate Fewer major complications Higher risk of infection Risk of DVT	More difficult to float catheter (may require fluoroscopy)
Brachial					
Right	40	50	60	Few major complications	More time-consuming
Left	50	60	70	Safer if bleeding diathesis or coagulopathy May be easiest in morbidly obese patients	Difficult to float catheter Lower rate of successful cannulation Limited to 72 hour duration due to phlebitis and infection risk



ภาพที่ 90.12 แสดงโซนต่างๆ ของความดันเปรียบเทียบระหว่างความดันของหลอดเลือดแดง (arterial pressure, Pa) ความดันของหลอดเลือดฝอย (pulmonary capillary pressure, Pc) และ ความดันของถุงลม (alveolar pressure, PA)

alveolar pressure จะมีค่ามากกว่า true PCWP ทำให้ค่า PCWP มากกว่าความเป็นจริงเนื่องจากมีผลของ alveolar pressure รวมอยู่ด้วย **ตารางที่ 90.3** แสดงเกณฑ์ในการวินิจฉัยว่า PA catheter อยู่ใน West's lung zone III และ **ตารางที่ 90.4** แสดงค่าปกติที่ได้จาก PA catheter

การแปลผล Hemodynamic Profile

เนื่องจาก hemodynamic profile ที่ได้จาก PA catheter มีทั้งค่าที่วัดได้จาก PA catheter จริง และที่เป็นค่าคำนวณ

- **ค่าที่ได้จาก PA catheter โดยตรง** เช่น CVP (RAP), systolic PAP, diastolic PAP, (สามารถนำมาคำนวณค่า mean PAP ได้), PCWP, cardiac output
- **ค่าที่เป็นค่าคำนวณจากสาย PA catheter** เช่น SVR, SVRI, PVR, PVRI, RVSWI, LVSWI

นอกจากนี้ยังต้องแปลผลร่วมกับ heart rate, systolic BP, diastolic BP (สามารถนำมาคำนวณค่า MAP ได้) และ stroke volume (สามารถนำมาคำนวณค่า stroke volume index ได้)

การแปลผล hemodynamic profile ทำตามลำดับดังนี้

1. สังเกต systolic BP, diastolic BP หากพบว่ามีความดันโลหิตต่ำให้พยายามแยกสาเหตุต่อไปว่าเป็นภาวะช็อกที่เกิดจาก cardiac output ต่ำหรือสูง โดยดูจากค่า cardiac output ทั้งนี้ต้องแปลผลร่วมกับการใช้ vasoactive drug ด้วย

2. ตรวจสอบก่อนว่า PCWP ต่ำกว่า PA diastolic pressure หรือไม่

- หาก PCWP > PA diastolic pressure ให้สงสัยไว้ก่อนว่าเป็น overwedge ให้ทำการเลื่อนสาย PA catheter มาทาง proximal จนกระทั่งได้ PCWP < PA diastolic pressure
- หาก PCWP = PA diastolic pressure ให้พยายามเลื่อนสายออกทาง proximal หากยังไม่มีการเปลี่ยนแปลง ให้สงสัยว่าอาจมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion) ซึ่งพบมี diastolic equalization ได้

3. เปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่าง CVP และ PCWP โดยทั่วไป PCWP > CVP เล็กน้อยประมาณ 3-4 มม. ปรอท

- หาก CVP > PCWP ให้พิจารณาว่าผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม false high CVP
- หาก CVP < PCWP ให้พิจารณาว่าผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม false low CVP

4. สังเกตว่า PA pressure สูงหรือไม่ หากพบว่า mean PA pressure > 25 มม.ปรอท ถือว่าผู้ป่วยมี pulmonary artery hypertension ต้องทำการแยกต่อไปว่าสาเหตุเกิดจากความผิดปกติของหัวใจด้านขวาหรือด้านซ้าย

- หากเกิดจากหัวใจด้านซ้าย จะพบว่า CVP สูง และ PCWP สูง เช่น หัวใจด้านซ้ายล้มเหลวระยะแรก, MS
- หากเกิดจากหัวใจด้านขวา จะพบว่า CVP สูง แต่ PCWP ปกติหรือต่ำ เช่น TR, pulmonary embolism

5. ให้พิจารณาว่า vascular resistance เป็นอย่างไร (ควรระลึกว่าค่า vascular resistance ที่ได้นั้นเป็นค่าคำนวณ ไม่ใช่ค่าที่วัดได้จริง) โดยแยกพิจารณาดังนี้

- Systemic vascular resistance (SVR) เป็นความต้านทานของหลอดเลือดที่ออกจาก LV จนถึงที่เข้า RA ซึ่งคำนวณได้จาก (MAP-CVP) x 80 /CO ซึ่งปัจจัยที่มีผลต่อค่า SVR มากที่สุดคือ cardiac output รองลงมาคือ MAP และ CVP ตามลำดับ ค่า SVR ที่ต่ำบ่งบอกว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะ vasodilatation ค่า SVR ที่สูงบ่งบอกว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะ vasoconstriction อย่างไรก็ตามการแปลผลค่า SVR ต้องแปลร่วมกับการให้ vasoactive drug ด้วย ในผู้ป่วยที่อ้วนมากหรือผอมมากควรใช้

ตารางที่ 90.3 เกณฑ์ในการวินิจฉัยว่า PA catheter อยู่ใน West's lung zone III

	Zone III	Zone I-II
PCWP contour	Cardiac ripple (a, v wave)	Unnatually smooth
Diastolic PA with PCWP	Diastolic PA > PCWP	Diastolic PA < PCWP
PEEP trial	Δ PCWP < 1/2 PEEP	Δ PCWP > 1/2 PEEP
Respiratory variation	< 1/2 Δ plateau pressure	> 1/2 Δ plateau pressure
Catheter tip location	LA level or below	Above LA level

ตารางที่ 90.4 แสดงค่าปกติที่ได้จาก PA catheter

ตัวแปร	ตัวย่อ	การวัด	ค่าปรกติ	หมายเหตุ
Cardiovascular parameters				
Central venous pressure	CVP	วัดโดยตรง	1-6 mm Hg	Pressure ที่มาก ไม่ได้บ่งชี้ว่า volume เกินเสมอไป และ pressure ที่น้อย ไม่ได้บ่งว่า volume ขาดเสมอไป
Pulmonary capillary wedge pressure	PCWP	วัดโดยตรง	6-12 mm Hg	
Cardiac output	CO	วัดโดยตรง	4.5-5.5 L/min	
Cardiac index	CI	CI = CO/ BSA	2.4-4 L/min/m^2	Estimate BSA =[Ht(cm) + Wt(kg) -60]/100
Stroke volume	SV	SV = CO/ HR	60-110 mL/beat	
Stroke volume index	SVI	SVI = SV/BSA	40-70 mL/ beat/ m^2	Estimate BSA ดังกล่าวข้างต้น
Left ventricular stroke work index	LVSWI	LVSWI =(MAP-PCWP) x SVI x 0.0136	40-60 g-m/m^2	0.0136 คือค่าที่ใช้ปรับจากความดันและปริมาตรเป็นหน่วยงาน
Right ventricular stroke volume index	RVSWI	RVSWI =(mPAP-CVP) x SVI x 0.0136	4-8 g-m/m^2	เช่นเดียวกับข้างต้น
Right ventricular ejection fraction	RVEF	วัดโดยตรง	46-50%	ใช้สายสวนพิเศษ
Right ventricular end diastolic volume	RVEDV	RVEDV = SV/ RVEF	80-150 mL/m^2	คำนวณได้เฉพาะสายสวนพิเศษ
Systemic vascular resistance	SVR	SVR = (MAP -CVP) x 80 /CO	800-1,300 dyne-sec/cm^5	
Systemic vascular resistance index	SVRI	SVRI= (MAP-RAP) x 80/ CI	1600-2400 dynes-sec-cm^5/m^2	
Pulmonary vascular resistance	PVR	PVR = (mPAP-PCWP) x 80 /CO	< 250 dynes-sec-cm^5	
Pulmonary vascular resistance index	PVRI	PVRI= (PAP-PCWP) x 80/ CI	250-400 dynes-sec-cm^5/m^2	
Oxygen transport parameters				
Mixed venous oxygen saturation	SvO_2	วัดโดยตรง	70-75%	
Oxygen delivery	DO_2	DO_2= CI x13.4 xHb x SaO_2	520-570 mL/min/m^2	CI หน่วย L/min/m^2 Hb หน่วย g/dL 13.4 ค่าคงที่ของการปรับหน่วย
Oxygen uptake	VO_2	VO_2= CI x13.4 x Hb x (SaO_2 - SvO_2)	110-160 mL/min/m^2	
Oxygen extraction ratio	O_2ER	O_2ER = VO_2/DO_2 (x100)	25-33%	

SVRI เนื่องจากจะแม่นยำกว่า SVR

- Pulmonary vascular resistance (PVR) เป็นความต้านทานของหลอดเลือดที่ออกจาก RV จนถึงที่เข้า LA ซึ่งคำนวณได้จาก (mPAP-PCWP) x 80 /CO ซึ่งปัจจัยที่มีผลต่อค่า PVR มากที่สุดคือ cardiac output รองลงมาคือ mean PA pressure และ PCWP ค่า PVR ที่ต่ำบ่งบอกว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะ pulmonary vasodilatation ค่า PVR ที่สูงบ่งบอกว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะ pulmonary vasoconstriction อย่างไรก็ตามการแปลผลค่า PVR ต้องแปลร่วมกับการให้ vasoactive drug ด้วย ในผู้ป่วยที่อ้วนมากหรือผอมมากควรใช้ PVRI เนื่องจากจะแม่นยำกว่า PVR

6. แปลผล hemodynamic profile ตามตัวอย่างใน **ตารางที่ 5** และ **6** และการนำผลไปใช้ (**ภาพที่ 90.13**)

ตารางที่ 90.5 การแปลผล hemodynamic profile จาก PA catheter

การวินิจฉัย	CVP	PCWP	CO	SVR	Comment
Cardiogenic shock (myocardial dysfunction)	↑	↑	↓	↑	Usually extensive infarction (> 40% of LV), severe cardiomyopathy or myocarditis
Cardiogenic shock (mechanical defect)					
Acute VSD	↑	↑	↓	↑	Oxygen step up at RV level
Acute MR	↑	↑	↓	↑	V waves in PCWP tracing
RV infarction	↑	→, ↓	↓	↑	Elevated RA and RV filling pressures with low or normal PCWP
Hypovolemic shock	↓	↓	↓	↑	
Obstructive shock					
Pulmonary embolism	↑	↓	↓	↑	PCWP ↑ in late phase
Cardiac tamponade	↑	↓	↓	↑	PCWP ↑ in late phase, diastolic equalization
Vasodilatory shock	↓	↓	↑	↓	Bradycardia in neurogenic shock

ตารางที่ 90.6 ข้อสังเกตบางประการในการแปลผล hemodynamic profile จาก PA catheter

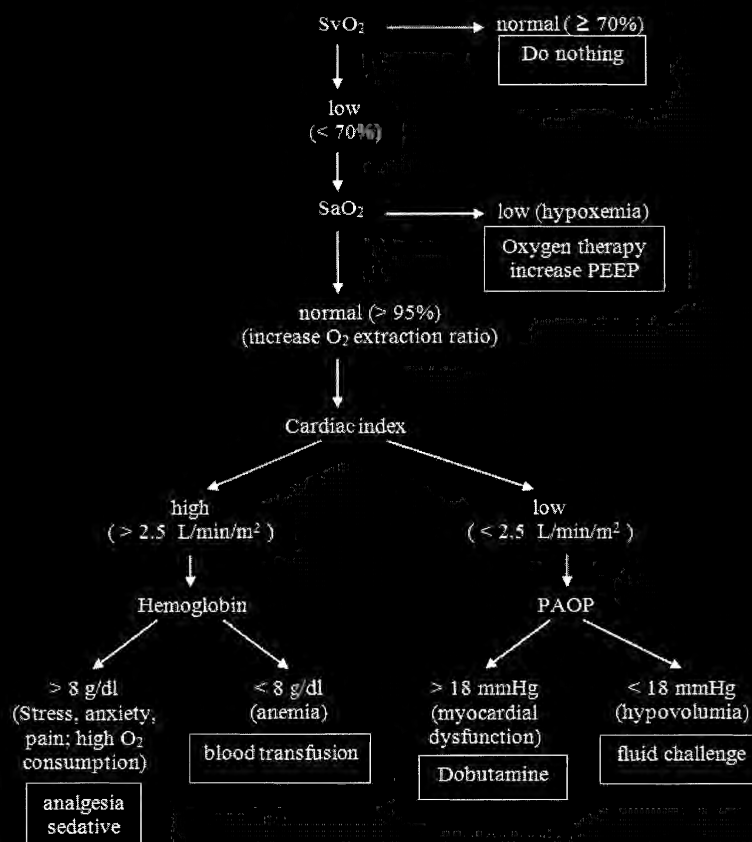
โรคหรือภาวะ	ข้อมูลที่ควรดู
Pulmonary edema	PCWP
Shock	CO, SVR, PCWP, SvO_2
Oliguric renal failure	CO, PCWP
Lactic acidosis	CO, SvO_2
Pulmonary hypertension	PA pressure, PVR, PADP compared with PCWP
VSD	Step up in oxygen saturation (RA to PA)
RV infarction	RAP > PCWP
Cardiac tamponade	RAP = PADP =PCWP, deep X descent
TR	board CV complex, deep Y descent
Constrictive pericarditis	RAP = PADP = PCWP, deep Y descent
Narrow complex tachycardia	Flutter waveform (RAP waveform)
Wide QRS complex tachycardia	Cannon a wave (AV dissociation)

แม้ปัจจุบันจะมีแนวโน้มการใช้สาย PA catheter น้อยลง หลายการศึกษาพบว่าการใช้ PA catheter ไม่ได้เปลี่ยนแปลงผลการรักษา แต่การใช้ PA catheter ที่ไม่มีข้อบ่งชี้อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนมากขึ้น และผลการรักษาของผู้ป่วยไม่ได้ขึ้นกับว่ามีการใช้ PA catheter หรือไม่ เนื่องจาก PA catheter เป็นเพียงเครื่องมือที่ใช้ในการติดตามหรือเฝ้าระวัง ดังนั้นแพทย์ต้องทำการแปลผลที่ได้จาก PA catheter ด้วยความระมัดระวัง เพื่อก่อให้เกิดผลประโยชน์ต่อการรักษาสูงสุด

Fluid Responsive Test

โดยปกติเมื่อแพทย์ไม่แน่ใจว่าปริมาณสารน้ำในหลอดเลือดของผู้ป่วยเพียงพอหรือไม่ ในขณะที่ hemodynamic ไม่คงที่ วิธีที่ใช้ได้ในทางปฏิบัติ คือ การทำ fluid challenge test ซึ่งมีรายละเอียดตาม**ตารางที่ 7 และ 8**

อย่างไรก็ตาม การให้สารน้ำตามคำแนะนำในการทำ fluid challenge test อาจไม่ได้บ่งบอก volume status ที่แท้จริง เช่น CVP เริ่มต้นได้ 7 ซม.น้ำ เมื่อให้สารน้ำ 200



ภาพที่ 90.13 แนวทางการใช้ข้อมูลจาก PA catheter ประกอบการ resuscitation (เมื่อ MAP > 65 มม.ปรอท)

ตารางที่ 90.7 แสดงอัตราเร็วเริ่มต้นของการให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะช็อกแยกตามระดับ CVP และ PCWP

CVP (ซม. น้ำ)	**PCWP** (มม. ปรอท)	การให้สารน้ำ
< 8	< 10	200 มล. ใน 10 นาที
8-12	10-14	100 มล. ใน 10 นาที
> 12	> 14	50 มล. ใน 10 นาที

ตารางที่ 90.8 การปรับการให้สารน้ำในผู้ป่วยภาวะช็อก

	CVP (ซม. น้ำ)	**PCWP** (มม. ปรอท)	การให้สารน้ำ
หลังจากให้สารน้ำ	เพิ่มขึ้น > 5	เพิ่มขึ้น > 7	หยุดให้สารน้ำพิจารณา vasoactive drug
	เพิ่มขึ้น < 2	เพิ่มขึ้น < 3	ให้สารน้ำต่อไป
	เพิ่มขึ้น 2-5	เพิ่มขึ้น 3- 7	รอ 10 นาที
หลังจากรอ 10 นาที	ยังคงเพิ่มขึ้น > 2	ยังคงเพิ่มขึ้น > 3	หยุดให้สารน้ำ พิจารณา vasoactive drug
	เพิ่มขึ้น < 2	เพิ่มขึ้น < 3	ให้สารน้ำต่อไป

มล. ใน 10 นาที วัด CVP ได้ 13 ซม.น้ำ ซึ่งถ้าตัดสินใจตามตาราง fluid challenge test ก็จะหยุดให้สารน้ำ และพิจารณาให้ vasopressor ต่อไป แต่ในความเป็นจริงแล้วผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีไม่น้อยที่ตอบสนองต่อสารน้ำในเวลาต่อมา จึงได้มีการคิดค้นวิธีการที่จะตรวจสอบว่าร่างกายสามารถตอบสนองต่อสารน้ำที่ให้หรือไม่ เรียกว่า *fluid responsive test* ซึ่งสามารถแยกได้ดังนี้

1. ตัวแปรที่ขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงการกระจายของ preload ซึ่งไม่ขึ้นกับการใช้เครื่องช่วยหายใจ

2. ตัวแปรที่ขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงการกระจายของ

preload ซึ่งขึ้นกับเครื่องช่วยหายใจ

- ตัวแปรที่ขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงของ stroke volume derived parameter
- ตัวแปรที่ขึ้นกับเปลี่ยนแปลงของ parameter ที่ไม่ใช่ stroke volume derived parameter

สิ่งที่ต้องเข้าใจเป็นประการแรกเกี่ยวกับการใช้ parameter ที่แสดงถึง fluid (volume) responsive test ต่าง ๆ คือ การที่ผู้ป่วยรายนั้นอยู่ในภาวะ fluid responsive test ไม่ได้แสดงว่าผู้ป่วยรายนั้นอยู่ในภาวะขาดน้ำ (hypovolemia) เสมอไป เพราะการที่จะให้สารน้ำได้หรือไม่ จะต้องดูว่ามี space ในการให้สารน้ำได้หรือไม่ โดยอวัยวะที่ต้องนำมาพิจารณาคือ ปอด หัวใจ ช่องท้อง และสมอง

1. ตัวแปรที่ขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงการกระจายของ Preload ซึ่งไม่ขึ้นกับการใช้เครื่องช่วยหายใจ

วิธีนี้ได้แก่ การทำ passive leg raising (**ภาพที่ 90.14**) โดยใช้หลักของการเปลี่ยนการกระจายของสารน้ำในร่างกายจากส่วนปลาย (peripheral part) เข้าหาส่วนกลาง (central part) ซึ่งจะทำให้ venous return เพิ่มขึ้น ทำให้ stroke volume เพิ่มขึ้น มีขั้นตอนการทำดังนี้

1. เริ่มต้นจากท่านอนศีรษะสูง 45 องศา
2. หลังจากนั้นให้ผู้ป่วยนอนราบ และยกขาสูง 45 องศา โดยการเปลี่ยนแปลง hemodynamic จะเกิดมากที่สุดที่ 1 นาที
3. วัดการเปลี่ยนแปลงของ cardiac output หรือ stroke volume ที่สามารถวัดการเปลี่ยนแปลงได้อย่างต่อเนื่อง เช่น aortic blood flow

การทำ passive leg raising หากมีการเพิ่มขึ้นของ stroke volume > 15% หรือมีการเพิ่มขึ้นของ cardiac output > 10% ทำนายได้ว่าผู้ป่วยรายนั้นน่าจะอยู่ในกลุ่มของ fluid responsive โดยมีความไวร้อยละ 83 และความจำเพาะร้อยละ 91

การทำ passive leg raising ไม่ควรทำในกรณีที่ผู้ป่วยมีรอยโรคที่บริเวณสะโพก หรือกรณีที่ผู้ป่วยมีกระดูกช่วงขาหัก



ภาพที่ 90.14 แสดงการทำ passive leg raising

2. ตัวแปรที่ขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงการกระจายของ Preload ซึ่งขึ้นกับเครื่องช่วยหายใจ โดยดูจากการเปลี่ยนแปลงของ Stroke Volume-derived Parameter

หลักการของวิธีนี้คือ ผู้ป่วยต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ control mode และใช้ tidal volume เพื่อช่วยหายใจอย่างน้อย 8 มล./กก. การสังเกต arterial pressure waveform ยังสามารถใช้ประเมิน fluid responsiveness เพื่อประเมินการตอบสนองต่อการให้สารน้ำได้ โดยการวัด pulse pressure variation

ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจจะมีการเปลี่ยนแปลงของ arterial pressure waveform ดังนี้

1. ช่วงหายใจเข้า ในช่วงนี้จะมีความดันในทรวงอกเพิ่มขึ้น ในช่วงแรกของการหายใจเข้า ความดันในทรวงอกที่เพิ่มขึ้นจะทำให้มีการไล่เลือดออกจาก LV ทำให้ stroke volume เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ systolic BP สูงขึ้น ต่อมาในช่วงหลังของการหายใจเข้า ความดันในทรวงอกที่เพิ่มขึ้นจะทำให้ venous return ลดลง ทำให้ stroke volume ลดลง ส่งผลให้ systolic BP ลดลง

2. ช่วงหายใจออก ในช่วงนี้ความดันในทรวงอกลดลง ในช่วงแรกของการหายใจออก ความดันในทรวงอกลดลง ทำให้ venous return เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ systolic BP สูงขึ้น

3. ระยะพัก ซึ่งเป็นช่วงท้ายของการหายใจออก เป็นช่วงที่ไม่มีลมหายใจเข้าออก ทำให้ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของความดันในทรวงอก ทำให้ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ venous return ทำให้ BP คงที่ (baseline)

วิธีการใช้เครื่องช่วยหายใจเพื่อตรวจดู stroke volume derived parameter ที่เปลี่ยนแปลง สามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่

1. Δ up, Δ down, systolic pressure variation
2. Pulse pressure variation
3. Stroke volume variation
4. Peak aortic flow velocity variation
5. Aortic blood flow variation

ในที่นี้จะขอกล่าวเฉพาะ pulse pressure variation และ stroke volume variation ซึ่งใช้บ่อยกว่า parameter ตัวอื่น

Pulse Pressure Variation (PPV)

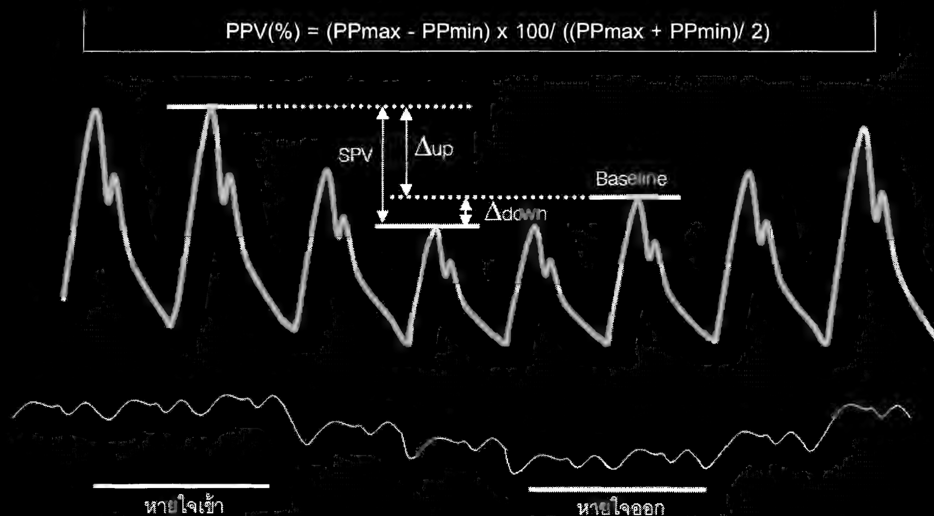
Pulse pressure เป็นผลต่างของความดันโลหิตช่วง systolic กับ diastolic โดยแปรผันตรงกับปริมาณ stroke volume และแปรผกผันกับค่าความยืดหยุ่นของหลอดเลือดแดง นั่นคือถ้า stroke volume มาก ค่า pulse pressure จะมากที่ค่าความยืดหยุ่นของหลอดเลือดค่าหนึ่ง pulse pressure สามารถวัดได้จากรูปกราฟของความดันโลหิต และคำนวณ PPV ตามสมการ

$$PPV(\%) = (PPmax - PPmin) \times 100 / ((PPmax + PPmin)/2)$$

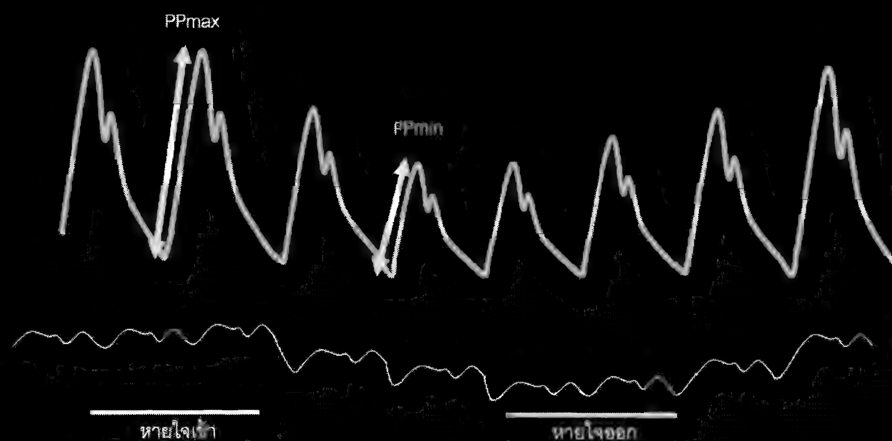
การศึกษาในผู้ป่วยภาวะติดเชื้อในไอซียูรายงานค่า PPV ที่ตอบสนองต่อสารน้ำอยู่ที่ > 13% การวัด PPV ด้วยเครื่องอัตโนมัติกับการวัดด้วยมือมีความแตกต่างกันเล็กน้อย (10% สำหรับการวัดอัตโนมัติและ 12% สำหรับการวัดด้วยมือ)

Stroke volume variation (SVV)

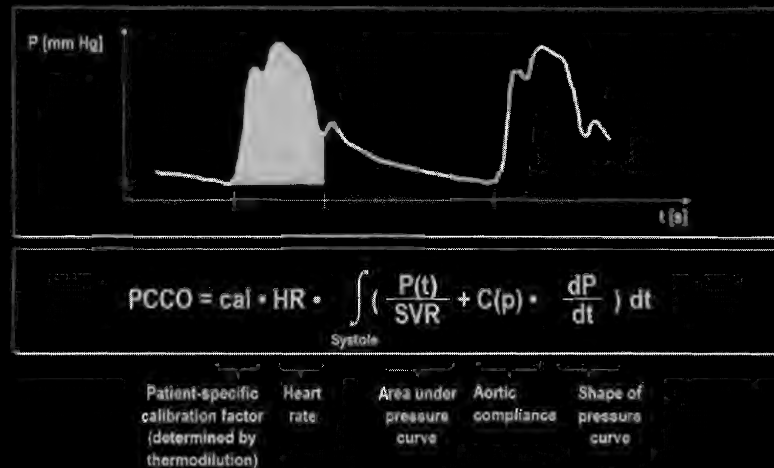
Stroke volume variation (SVV) เป็นการวัด stroke volume (SV) ที่แปรผันตามการหายใจเข้าออกด้วยเครื่องช่วยหายใจ โดยใช้หลักการวิเคราะห์รูปกราฟความดันโลหิต (pulse contour analysis) หลักการคือ ใน arterial waveform นั้น พื้นที่ใต้กราฟในช่วง systolic time คือ stroke volume เครื่องจะคำนวณโดยทำการ integrate



ภาพที่ 90.15 แสดงรูปกราฟความดันโลหิตแดง, ความดันในหลอดเลือดดำส่วนกลางและความการวัด Δ up, Δ down และ systolic pressure variation (SPV) โดยที่ Δ up เป็นการเปลี่ยนแปลงของ systolic BP ค่าสูงเมื่อเทียบกับ baseline, Δ down เป็นการเปลี่ยนแปลงของ systolic BP ค่าต่ำเมื่อเทียบกับ baseline และ SPV เป็นผลต่างของ systolic BP ค่าสูงและ systolic BP ค่าต่ำ



ภาพที่ 90.16 แสดงการวัด pulse pressure variation



ภาพที่ 90.17 แสดงหลักการหาค่า stroke volume ซึ่งหาได้จากการคำนวณพื้นที่ใต้กราฟ และสามารถคำนวณค่า cardiac output ได้ โดยการนำค่า stroke volume คูณกับ heart rate ซึ่งจะทำให้สามารถวัด cardiac output ได้อย่างต่อเนื่อง (continuous cardiac output monitoring)

พื้นที่ใต้กราฟในช่วง systole (**ภาพที่ 90.17**)

อุปกรณ์ที่ใช้หลักการนี้ ได้แก่ PiCCO® หรือ FloTrac Vigileo เป็นต้น

SVV สามารถคำนวณได้ตามสมการ ดังนี้

$$SVV\ (\%) = \frac{(SVmax - Svmin)}{(SVmax + SVmin)/2} \times 100$$

ค่า SVV ที่ได้ > 9.5% แสดงถึง fluid responsive โดยมีความไวร้อยละ 81 และความจำเพาะร้อยละ 82

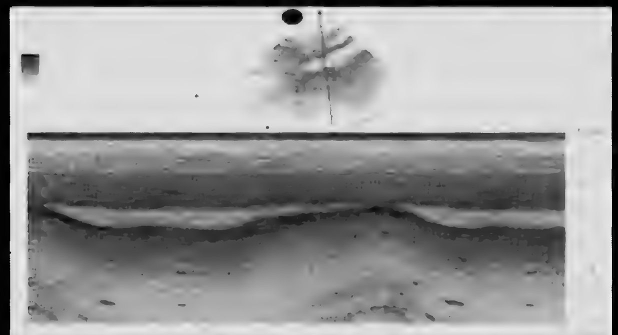
ในกรณีที่สามารถคำนวณค่า cardiac output ได้อย่างต่อเนื่อง (continuous cardiac output monitoring) เมื่อทำการใส่สายวัด CVP ก็จะสามารถคำนวณค่า systemic vascular resistance (SVR) ได้ เช่นเดียวกับการใส่ PA catheter โดยคำนวณได้จากสูตร

$$SVR = \frac{(MAP - CVP) \times 80}{CO}$$

ค่าปกติของ SVR คือ 800-1,300 dyne-sec/cm5 ค่าที่สูงแสดงถึงภาวะ vasoconstriction ค่าที่ต่ำแสดงถึงภาวะ vasodilatation

3. ตัวแปรที่ขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงการกระจายของ Preload ซึ่งขึ้นกับเครื่องช่วยหายใจ โดยไม่ได้ดูจากการเปลี่ยนแปลงของ Stroke Volume-derived Parameter

สามารถทำได้หลายวิธี



ภาพที่ 90.18 แสดง IVC ที่มีการเปลี่ยนแปลงตามการหายใจ

1. Plethysmography (Δ VPV) ทำได้โดยการจับ pulse oximetry ให้ขึ้นเป็น waveform ซึ่งจะมีลักษณะคล้ายกับ arterial waveform สามารถคำนวณ ventilation-induced plethysmographic variation (VPV) ได้จากสูตร

$$VPV = \frac{\text{max amplitude} - \text{min amplitude}}{1/2\ (\text{max amplitude} + \text{min amplitude})}$$

ค่า VPV ที่มากกว่า 15% แสดงว่าผู้ป่วยรายนั้นเป็น volume responsive

2. Inferior vena cava collapsibility index (IVC-CI) อาศัยหลักการโดยการใช้โพรบอัลตราซาวนด์วางที่ IVC โดยใช้ M-mode ซึ่งโดยปกติ IVC dimension จะมีการเปลี่ยนแปลงตามการหายใจดัง**ภาพที่ 90.18** และสามารถคำนวณค่า IVC-CI จากสูตร

$$IVC\text{-}CI = \frac{(Dmax - Dmin) \times 100}{Dmax}$$

ค่า IVC-CI > 40% ผู้ป่วยรายนั้นเป็น volume responsive โดยมีความไวร้อยละ 70 และความจำเพาะร้อยละ 80

มีการใช้ IVC dimension ในการดูว่าเป็น volume responsive หรือไม่ กล่าวคือ หาก IVC dimension > 3 ซม. น่าจะเป็น volume unresponsive และ IVC dimension < 1 ซม. น่าจะเป็น volume responsive และพอจะประมาณค่า CVP ได้ดัง**ตารางที่ 90.9**

3. **Inferior vena cava distensibility index (DIVC)** สามารถคำนวณได้จากสูตร

ตารางที่ 90.9 แสดง IVC dimension และ respiratory collapse ในช่วงหายใจเข้าและการประมาณค่า CVP

IVC dimension (ซม.)	Respiratory collapse ในช่วงหายใจเข้า (%)	CVP (มม.ปรอท)
< 1.5	> 50%	0-5
1.5 -2.5	> 50%	5-10
1.5- 2.5	< 50%	10-15
> 2.5	Little inspiratory variation	15-20

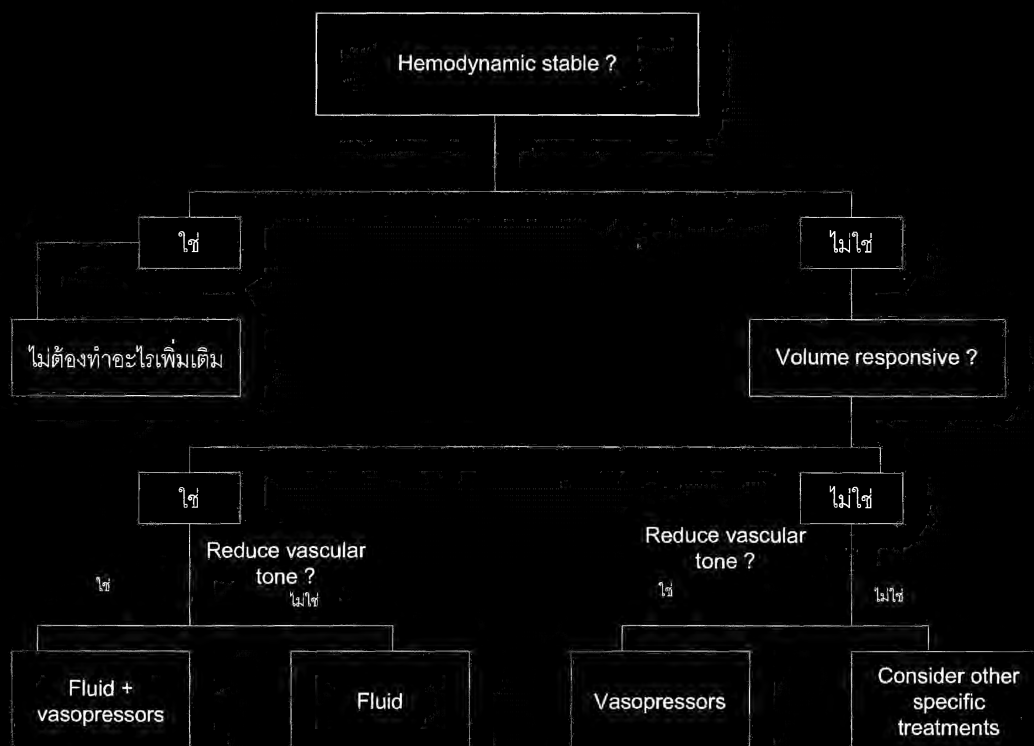
$$DIVC = \frac{(Dmax - Dmin) \times 100}{Dmin}$$

ค่า DIVC > 18% สัมพันธ์กับ volume responsive โดยมีความไวร้อยละ 90 และความจำเพาะร้อยละ 90

ข้อจำกัดของการใช้ตัวแปรที่บ่งบอกภาวะ Volume Responsiveness

1. ผู้ป่วยต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ control mode
2. ต้องใช้ tidal volume อย่างน้อย 8 มล./กก.
3. ผู้ป่วยต้องได้รับ sedation จนไม่มี spontaneous movement มารบกวนการวัดค่าต่างๆ
4. ส่วนใหญ่ผู้ป่วยต้องใส่ arterial line ยกเว้นกรณีของการวัด ΔVPV, IVC-CI, IVC-DI
5. ผู้ป่วยต้องไม่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะ
6. ไม่สามารถนำไปใช้ใน open chest surgery ได้
7. ผู้ป่วยที่มีโรคของเนื้อปอดรุนแรง เนื่องจากความดันที่ใส่เข้าไปจะไม่ค่อยมีผลต่อโครงสร้างที่อยู่ในทรวงอก ซึ่งรวมถึง SVC และ IVC ด้วย

การประยุกต์ใช้ Parameter เกี่ยวกับ Fluid Responsive Test ในเวชปฏิบัติ (ภาพที่ 90.19)



ภาพที่ 90.19 แสดงการประยุกต์ใช้ parameter เกี่ยวกับ fluid responsive test ในเวชปฏิบัติ

เอกสารอ้างอิง

1. Casserly B, Read R, Levy MM. Hemodynamic monitoring in sepsis. Crit Care Clin 2009;25:803-23.
2. Walley KR, Wood LDH. Shock. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH, eds. Principles of critical care. 2nd edition. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 1998.
3. Invasive intravascular hemodynamic monitoring: technical tissues. Crit Care Clin 2007;23:401-14.
4. เอกรินทร์ ภูมิพิเชฐ. Practical hemodynamic management. ใน: เอกรินทร์ ภูมิพิเชฐ, ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล, บรรณาธิการ. Critical care: the model of holistic approach 2008-2009. กรุงเทพฯ: บ.บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด; 2551. หน้า 115-9.
5. พุฑฒิพรรณี วรกิจโภคาทร. Hemodynamic monitoring. ใน: ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล, เอกรินทร์ ภูมิพิเชฐ, ดุสิต สถาวร, บรรณาธิการ. Best Practice in Critical Care. กรุงเทพฯ: บ.บียอนด์ เอ็นเทอร์-ไพรซ์ จำกัด; 2549. หน้า 200-26.
6. สัณฐิติ โมรากุล. Determining fluid responsiveness. ใน: เอกรินทร์ ภูมิพิเชฐ, ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล, บรรณาธิการ Critical Care: Towards Optimal Perfection. กรุงเทพฯ: บ.บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด; 2552. หน้า 43-66.
7. กวีศักดิ์ จิตตวัฒนรัตน์. Wedge pressure vs central venous pressure. ใน: เอกรินทร์ ภูมิพิเชฐ, ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล, บรรณาธิการ Critical Care: Towards Optimal Perfection. กรุงเทพฯ : บ.บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด; 2552. หน้า 95-120.

Crit Care

91 Common Genetic Diseases

มานพ พิทักษ์ภากร

Marfan Syndrome (MFS)

เป็นโรคพันธุกรรมที่ก่อให้เกิดความผิดปกติของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน มีการถ่ายทอดแบบ autosomal dominant โรคมีลักษณะทางคลินิกและความรุนแรงหลากหลาย ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการหรืออาการแสดงในระบบต่างๆ เช่น ระบบหัวใจและหลอดเลือด ตา และกระดูก เป็นต้น

สาเหตุของโรค

เกิดจาก mutations ของยีน *FBN1* รายงานผู้ป่วยจำนวนน้อยพบ mutations ของยีน *TGFBR1* หรือ *TGFBR2*

ลักษณะทางคลินิก

ตา

ที่พบได้บ่อยที่สุดคือ ปัญหาสายตาสั้น มีสายตาสั้นมากและสั้นลงเร็วในวัยเด็ก แต่ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญและค่อนข้างจำเพาะ ได้แก่ lens displacement (ectopia lentis) ผู้ป่วยที่มีอาการมักมาด้วยปัญหาสายตาเปลี่ยนเร็ว, มี sudden visual loss, monocular diplopia หรือมีอาการและอาการแสดงของ acute secondary glaucoma ได้แก่ตาแดง มี conjunctival และ ciliary injection, ผู้ป่วยที่มีเลนส์เลื่อนออกไปมาก อาจเห็นขอบของเลนส์ที่เลื่อนออกจากตำแหน่ง, ตรวจพบลักษณะม่านตาพริ้ว (iridodonesis) ผู้ป่วยที่มีเลนส์เคลื่อนเพียงเล็กน้อย จะตรวจพบได้ด้วย slit lamp ในขณะที่ม่านตาขยายเต็มที่ ลักษณะอื่นที่พบร่วมได้ในผู้ป่วย ได้แก่ abnormally flat corneal curvature, increased axial globe length, retinal detachment และ premature cataract

กระดูก

เป็นลักษณะทางคลินิกที่สังเกตได้ง่ายที่สุด แต่ก็ก่อให้เกิดความคลาดเคลื่อนในการวินิจฉัยได้บ่อย ผู้ป่วยมักมีแขนขายาวเมื่อเทียบกับลำตัว (dolichostenomelia) ระยะห่างของปลายแขนแต่ละข้าง (arm span) มากกว่าความสูง, มี lower segment (ระยะที่วัดจาก pubic symphysis ถึงพื้นในท่ายืนตรง) มากกว่า upper segment (ระยะจาก pubic symphysis ถึงกลางกระหม่อมในท่ายืนตรง) โครงหน้ามีลักษณะยาวเรียว, มี enophthalmos, ไม่มีโหนกแก้ม (malar hypoplasia), คางเล็ก, มีเพดานปากสูงและแคบ และมีฟันที่เรียงชิดและอาจเกยกัน หน้าอกของผู้ป่วยอาจมีลักษณะ pectus carinatum หรือ excavatum เนื่องจากมีการเจริญผิดปกติของกระดูกซี่โครง ผู้ป่วยจะมี scoliosis ได้บ่อยและความรุนแรงอาจเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่วัยรุ่น มักมี joint laxity เมื่อร่วมกับนิ้วที่ยาวทำให้เกิด wrist sign และ thumb sign และบางรายมี inward rotation ของ ankle ทำให้เท้าแบนจาก arch of foot collapse (pes planus) อย่างไรก็ดี แม้ผู้ป่วยมาร์แฟนจะมีแขนขายาวและมีรูปร่างผอมบางกว่าปกติ แต่ไม่จำเป็นต้องสูงกว่าประชากรโดยทั่วไป

หัวใจและหลอดเลือด

เป็นสาเหตุการเจ็บป่วยและการตายที่สำคัญที่สุดของผู้ป่วยมาร์แฟน ประกอบด้วย dilatation of ascending aorta ที่ระดับ sinus of Valsava, aortic dissection และ aneurysm, mitral valve prolapse (โดยพบ mitral regurgitation ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้) และ tricuspid regurgitation ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีขนาดของ aortic root ปกติเมื่ออายุน้อย และจะมีขนาดเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ เมื่ออายุมากขึ้นจากผลของ aortic dilatation โดยทั่วไปความเสี่ยงต่อ aortic dissection และ rupture จะสูงขึ้นมากเมื่อ aortic diameter ≥ 5 ซม. เมื่อ aortic root ใหญ่ขึ้นทำให้ aortic annulus ยืดขยายออกและอาจเกิดอาการและอาการแสดงของ aortic regurgitation ได้ นอกจากนี้ยังพบ dilatation of pulmonary artery root ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ แต่ไม่มีอาการและอาการแสดงใดๆ

อื่น ๆ

ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะเกิด outpouching ของ dural sac (dural ectasia) โดยมากมักเกิดขึ้นในบริเวณ lumbosacral segment จนเกิด local bone erosion ผู้ป่วยส่วน

ใหญ่มักไม่มีอาการ ในรายที่มี nerve root entrapment มักมาพบแพทย์ด้วยปัญหา low back pain, และ radicular pain, อาการปวดอาจร้าวลงไปที่ขา และมีอาการชาหรือกล้ามเนื้อของขาอ่อนแรงร่วมด้วย

ลักษณะผิวหนังของผู้ป่วยอาจมีลักษณะอ่อนบาง มี subcutaneous fat น้อยกว่าปกติ อาจพบรอยแตกของผิวหนัง (stretch mark หรือ striae distensae) โดยเฉพาะในตำแหน่งที่มักไม่มีการยืดของผิวหนังมากนัก เช่นบริเวณหลัง เอว ต้นแขนและต้นขา ผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยจะเกิด incisional hernia ภายหลังการผ่าตัด นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายอาจมี asymptomatic lung bullae โดยเฉพาะบริเวณ upper lobe และมีความเสี่ยงต่อการเกิด spontaneous pneumothorax

การวินิจฉัย

แม้ MFS จะเป็นโรคพันธุกรรมที่ตรวจหายีนก่อโรคได้แต่การวินิจฉัยจำเป็นต้องอาศัยลักษณะทางคลินิกเป็นสำคัญ กลุ่มอาการมาร์แฟนสามารถให้การวินิจฉัยได้ตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคทางคลินิก การวินิจฉัยผู้ป่วยว่าเป็น definite MFS อาศัยการพบลักษณะทางคลินิกของระบบ cardiovascular และทางตาเป็นสำคัญ ได้แก่ significant aortic root dilatation (Z score ≥ 2)/aortic root dissec-

ตารางที่ 92.1 เกณฑ์การวินิจฉัย MFS

ประวัติครอบครัว	เกณฑ์
ไม่มี	Aortic root dilatation (Z score ≥ 2)* + ectopia lentis = MFS Aortic root dilatation (Z score ≥ 2)* + positive FBN1 = MFS Aortic root dilatation (Z score ≥ 2)* + systemic score ≥ 7 = MFS Ectopia lentis + positive *FBN1* mutation known to be assoc. with MFS + aortic root dilatation = MFS Ectopia lentis with/without systemic score AND *FBN1* mutation not known to be assoc. with MFS or no *FBN1* mutation = ectopia lentis syndrome Aortic root dilatation (Z score < 2) + systemic score ≥ 5 (with one skeletal feature) without ectopia lentis = MASS MVP + aortic root dilatation (Z score < 2) + systemic score < 5 without ectopia lentis = MVP syndrome
มี	Ectopia lentis + family history of Marfan syndrome as above Systemic score ≥ 7 + family history of Marfan syndrome as above Aortic root dilatation (Z score ≥ 2) + family history of Marfan syndrome as above
Z score	Aortic root size from echocardiography standardized to age and body size
Systemic score	Wrist + thumb signs = 3 (wrist or thumb sign = 1) Pectus carinatum = 2 (other chest deformity = 1) Pes planus = 1 Pneumothorax = 2 Dural ectasia = 2 Protusio acetabulae = 2 Reduced upper/lower segment or Increased arm span/height = 1 Scoliosis or thoracolumbar kyphosis = 1 Reduced elbow extension = 1 Cutaneous striae = 1 Facial feature 3/5 (Dolichocephaly, Enophthalmos, Downslanting palpebral fissure, Malar hypoplasia, Retrognathia) = 1 Myopia > 3 diopter = 1 Mitral valve prolapse = 1

(*Aortic root dissection is considered to be equivalent) ดัดแปลงจาก : Loeys BL, et al. J Med Genet 2010;47:476-485

tion และ ectopia lentis ส่วนประวัติครอบครัว, การตรวจพบ *FBN1* mutation, หรือการตรวจพบ systemic score ตั้งแต่ 7 ขึ้นไปจะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรค กรณีที่ตรวจพบลักษณะอื่น หรือตรวจไม่พบลักษณะครบถ้วน อาจให้การวินิจฉัยโรคอื่นที่เกี่ยวข้องกันได้ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคดัง**ตารางที่ 92.1**

Genetic Testing of MFS

ใช้ยืนยันการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับ MFS, เพื่อประโยชน์ในการค้นหาสมาชิกในครอบครัวผู้มีความเสี่ยงเพื่อให้การตรวจวินิจฉัยในระบบต่างๆ แต่เนิ่นๆ และประโยชน์ในการวางแผนครอบครัวหรือการวินิจฉัยก่อนคลอด การตรวจพบ *FBN1* mutation เพียงอย่างเดียวโดยไม่พบลักษณะทางคลินิกตามเกณฑ์ไม่เพียงพอในการวินิจฉัยโรค ส่วนการตรวจหา mutation ในยีน *TGFBR1* และ *TGFBR2* ยังไม่มีการให้บริการตรวจทางคลินิก

การวินิจฉัยแยกโรค

ลักษณะของโครงสร้างกระดูกหลายอย่าง เช่น ลักษณะแขนขายาว, รูปร่างผอมสูง, ลักษณะใบหน้า, นิ้วที่ยาว และ joint laxity สามารถพบได้ในประชากรทั่วไป เมื่อพบลักษณะดังกล่าว ร่วมกับความผิดปกติของอวัยวะในระบบอื่น อาจพบได้ในโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่นๆ เช่น Ehlers-Danlos syndrome, Stickler syndrome, Homocystinuria นอกจากนี้ กลุ่มโรคอื่นที่เกิดจาก mutations ของ FBN1 (fibrillinopathies) มีการแสดงออกหลากหลาย แต่คล้ายคลึงกับ MFS ได้แก่ **MASS** phenotype ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีสายตาสั้น (Myopia), ตรวจพบ Mitral valve prolapse และ non-progressive Aortic enlargement, ร่วมกับการพบลักษณะของ Skin และ Skeletal feature บางอย่างที่คล้ายคลึงกับผู้ป่วยมาร์แฟน แต่ไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรค, ผู้ป่วยกลุ่ม familial ectopia lentis ที่มี lens subluxation เพียงอย่างเดียว และผู้ป่วย familial mitral valve prolapse ที่พบ mitral valve abnormality เพียงอย่างเดียว โดยไม่พบลักษณะทางคลินิกอื่น ๆ ของ MFS เป็นต้น

การดูแลรักษาผู้ป่วย MFS

สาเหตุความเจ็บป่วยและการตายที่สำคัญที่สุดของผู้ป่วย ได้แก่ ความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือด ถ้าแพทย์สามารถวินิจฉัยและให้การรักษาได้แต่เนิ่นๆ และทันท่วงที ผู้ป่วยควรจะมีอายุขัยไม่ต่างจากประชากรทั่วไป ผู้ป่วยที่สงสัยหรือได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค ควรได้รับการตรวจประเมินอย่างน้อยที่สุดใน 3 ระบบ ได้แก่ ระบบหัวใจและหลอดเลือด ตา และกระดูก ประกอบด้วยการตรวจร่างกาย, การตรวจ echocardiography และ slit-lamp eye examination through fully dilated pupils

1. การรักษาตา ปัญหาสายตาสั้นรักษาได้ง่ายโดยการใส่แว่นหรือคอนแทคเลนส์ เนื่องจากผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงของสายตาเร็วกว่าคนปกติ และสายตาไม่คงที่ นอกจากนี้ยังอาจมีความผิดปกติอื่นของตาที่จำเป็นต่อการผ่าตัดในอนาคต การทำ keratomileusis (LASIK) จึงไม่แนะนำในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ผู้ป่วยที่เกิด lens subluxation ไม่มากนักไม่จำเป็นต้องทำการรักษาใดๆ ในรายที่เกิดอาการสามารถแก้ไขได้ด้วย surgical aphakia ส่วนการใส่ intraocular lens สามารถทำได้ในผู้ป่วยที่เข้าสู่วัยผู้ใหญ่แล้ว อย่างไรก็ดีผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิด postoperative retinal detachment ได้สูงกว่าคนทั่วไป

2. การรักษากระดูก ในปัจจุบันมุ่งเน้นไปที่ scoliosis โดยเฉพาะผู้ป่วยเด็กหรือผู้ป่วยที่เข้าสู่วัยรุ่น เนื่องจากความรุนแรงของ scoliosis มักเพิ่มขึ้นเมื่อเข้าสู่ระยะ growth spurt แพทย์ออร์โธปิดิกส์จำเป็นต้องติดตามผู้ป่วยไปจนกว่าผู้ป่วยจะเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ หรือแน่ใจว่า scoliosis ค่อนข้างคงที่ ผู้ป่วยที่มี pectus deformities โดยมากไม่มีอาการใด ๆ ข้อบ่งชี้ในการแก้ไขคือ ภาวะ restrictive lung จาก limited chest expansion หรือทำการแก้ไขร่วมไปกับภาวะ severe scoliosis ในคราวเดียวกัน สำหรับภาวะ pes planus มักแก้ไขด้วยกายภาพบำบัด และการใช้รองเท้าที่มี arch support เมื่อมีความผิดปกติ เช่น การปวดจากการยืนหรือเดิน

3. การรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด ขึ้นกับระยะของโรคเมื่อแรกวินิจฉัยหรือขณะตรวจพบ ถ้าไม่มีข้อห้ามใด ๆ ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับ beta-blocker prophylaxis ทันทีที่ได้รับการวินิจฉัย ไม่ว่าจะได้รับการตรวจหัวใจด้วย echocardiography แล้วหรือไม่ ขนาดยาที่เหมาะสมคือ ขนาดยาที่สามารถรักษา submaximal exercise heart rate $\leq$ 110 ครั้ง/นาทีในเด็กเล็ก และ $\leq$ 100 ครั้ง/นาทีในเด็กโตหรือผู้ใหญ่ ในรายที่มีข้อห้ามในการใช้ beta-blocker ยาตัวเลือกถัดไป ได้แก่ ยากลุ่ม ACEI และ ARB โดยอาจให้ร่วมกับ beta-blocker มีผลชะลอการดำเนินโรคของ aortic dilatation ได้ สำหรับยากลุ่ม calcium channel blocker ในกลุ่ม dihydropyridine เช่น

verapamil อาจเลือกใช้ในกรณีมีข้อห้ามใช้ยาทั้ง 3 กลุ่มข้างต้น ผู้ป่วยมาร์แฟนที่จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด ได้แก่ ผู้ป่วยที่มี aortic size ≥ 5 ซม., มี progressive enlargement ของ aortic size > 1 ซม.ต่อปี, มี severe aortic regurgitation หรือมี Stanford type A aortic dissection ในปัจจุบันการผ่าตัดศัลยแพทย์พยายามทำ aortic valve sparing surgery มากขึ้นเพื่อเลี่ยงการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระยะยาว

ผู้ป่วยมาร์แฟนทุกราย ควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับความรู้ของโรค, คำแนะนำทางพันธุศาสตร์ของโรค, การปฏิบัติตนในชีวิตประจำวัน ควรหลีกเลี่ยง contact หรือ competitive sport, isometric exercise (เช่นการยกน้ำหนัก), รวมถึงกิจกรรมที่ก่อให้เกิด positive pressure ventilation เช่น การดำน้ำ การเล่นเครื่องดนตรีชนิดเป่า เป็นต้น

Wilson Disease

สาเหตุของโรค

เกิดจาก mutations ในยีน *ATP7B* ซึ่งทำหน้าที่ขับทองแดงออกจากเซลล์

พันธุศาสตร์ของโรควิลสัน

ยีนก่อโรควิลสัน *ATP7B* ผลิตโปรตีน copper transporting ATPase 2 เป็น transmembrane copper transporter ทำหน้าที่นำทองแดงไปจับกับ apoceruloplasmin และนำทองแดงในรูปของ ceruloplasmin ออกจากเซลล์ การเกิด mutations ส่วนใหญ่เป็นผลทำให้ยีน *ATP7B* ผลิตโปรตีนที่ผิดปกติ และไม่สามารถทำหน้าที่ได้

ลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วยโรควิลสันอาจมาพบแพทย์ด้วยอาการและอาการแสดงทางตับ ระบบโลหิต หรือระบบประสาท อย่างใดอย่างหนึ่งหรือหลายระบบร่วมกัน โดยมีช่วงอายุเมื่อเกิดอาการครั้งแรกกว้าง ตั้งแต่เด็กเล็กจนถึงผู้ใหญ่วัยกลางคน อาการแสดงและความรุนแรงของโรคหลากหลาย

ตับ

มักเป็นอาการนำในผู้ป่วยอายุน้อย แต่สามารถพบได้ทุกช่วงอายุ ลักษณะทางคลินิกพบได้หลากหลาย ได้แก่

1. อาการดีซ่าน ซึ่งมีสาเหตุจากตับอักเสบ หรือจากภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic jaundice) ผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรัง จะมีความเสี่ยงสูงขึ้นต่อภาวะนิ่วในถุงน้ำดีและท่อน้ำดี ทำให้เกิดตัวเหลืองจากการอุดกั้นท่อน้ำดีได้

2. อาการจากตับอักเสบเฉียบพลัน เช่น อ่อนเพลีย, ปวดเมื่อยตามตัว, ปวดแน่นท้อง, เบื่ออาหาร และตรวจพบความผิดปกติของค่าเอนไซม์ตับ

3. ภาวะตับอักเสบเรื้อรังและตับแข็ง ผู้ป่วยอาจตรวจพบความผิดปกติของค่าเอนไซม์ตับที่สูงขึ้นโดยไม่มีอาการใดๆ หรือได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นตับอักเสบเรื้อรังและเกิดตับแข็ง บางรายมีผลแทรกซ้อนจากตับแข็งได้แก่ ภาวะบวม, ท้องมาน, มีความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือด, hepatic encephalopathy. อุบัติการณ์ของมะเร็งตับในผู้ป่วย Wilson พบน้อยกว่าร้อยละ 1

4. ผู้ป่วยอาจมีอาการและอาการแสดงคล้ายคลึงกับภาวะตับอักเสบออโตอิมมูน (autoimmune hepatitis) เช่น มีไข้, ปวดเมื่อยตามตัว, ผื่นตามตัวแบบ maculopapular rash, ปวดข้อ เป็นต้น

5. ภาวะตับวาย (fulminant hepatic failure) มีอาการซึมลงอย่างรวดเร็วร่วมกับมีความบกพร่องในระบบแข็งตัวของเลือด

ระบบประสาท

ผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์ด้วยความผิดปกติหลากหลาย แต่เป็นอาการแสดงทางระบบ extrapyramidal เป็นหลัก ที่พบได้บ่อยคือ การเคลื่อนไหวผิดปกติ (movement disorder) และอาการกล้ามเนื้อเกร็ง (rigid dystonia)

1. การเคลื่อนไหวผิดปกติที่พบได้บ่อย ได้แก่ อาการสั่น (tremor), chorea, ความบกพร่องของ fine motor control, มี coordination ผิดปกติ และ micrographia อาการเคลื่อนไหวผิดปกติมักพบในผู้ป่วยอายุน้อยกว่าอาการแสดงอื่น

2. อาการกล้ามเนื้อเกร็ง โดยเฉพาะที่แขนขา ทำให้เดินลำบาก มีการเกร็งของแขนขา, มีลักษณะใบหน้าคล้ายใส่หน้ากาก (mask-like facies) ผู้ป่วยบางรายมีการเกร็งของกล้ามเนื้อบริเวณช่องปากและลำคอ ทำให้มีอาการแสดงแบบ pseudobulbar involvement เช่น ปัญหาพูดไม่ชัด (dysarthria), มีน้ำลายไหล, กลืนลำบาก เป็นต้น

3. ผู้ป่วยบางรายอาจมีความผิดปกติทางจิตเวช ที่พบได้บ่อยคือ ภาวะซึมเศร้า, มีอาการกลัว หรือย้ำคิดย้ำทำ, มีความแปรปรวนของอารมณ์ หรือมีลักษณะ disinhibition

ร่วมด้วย อย่างไรก็ดีผู้ป่วยมักพบอาการและอาการแสดงอื่นของระบบประสาทและความผิดปกติของตับร่วมด้วย

ตา

ที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ Keyser-Fleischer (KF) ring ซึ่งเป็นผลจากการสะสมทองแดงที่ชั้น Descemet membrane ของกระจกตาเป็นวงสีเขียวปนน้ำตาลบริเวณขอบของ cornea ชิดกับ limbus บ่งชี้ถึงปริมาณทองแดงที่สะสมในร่างกายอยู่มาก และสามารถใช้ติดตามผลการรักษาผู้ป่วยได้ ส่วนอาการแสดงทางตาอื่น คือ การเกิดต้อกระจกชนิด sunflower cataract ซึ่งมีรูปร่างหลายแฉก บริเวณตอนกลางของเลนส์ตา

อื่น ๆ

ที่อาจพบได้ในผู้ป่วย ได้แก่ Fanconi syndrome ทำให้เกิด low molecular weight proteinuria, aminoaciduria, glycosuria หรือ salt-losing nephropathy ได้ ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการข้ออักเสบคล้ายคลึงกับโรคเก๊าท์จากการสะสมของทองแดงในเยื่อบุข้อ อาการและอาการแสดงอื่นที่มีรายงาน ได้แก่ ตับอ่อนอักเสบ หัวใจเต้นผิดจังหวะ, cardiomyopathy และความผิดปกติของต่อมไร้ท่อต่าง ๆ เป็นต้น

การวินิจฉัย

แพทย์ควรนึกถึงและวินิจฉัยแยกโรควิลสันในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการทางตับ สมอง จิตเวช หรืออาการในระบบอื่นๆ ข้างต้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยอายุน้อย ไม่พบสาเหตุอื่นที่ชัดเจน หรือมีอาการหลายระบบร่วมกัน แพทย์ควรตรวจตาเพื่อมองหา KF ring โดย slit-lamp เนื่องจากทำได้ง่าย และพบอุบัติการณ์ของ KF ring ร้อยละ 60 ของผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางตับและสูงถึงร้อยละ 95 ในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางระบบประสาทหรือจิตเวช

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ยืนยันการวินิจฉัยโรควิลสัน ได้แก่

1. Ceruloplasmin มีค่าต่ำมากในผู้ป่วยส่วนใหญ่ อย่างไรก็ดีมีผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทร้อยละ 5 และผู้ป่วยที่มีอาการทางตับร้อยละ 40 ที่อาจมีระดับ ceruloplasmin อยู่ในช่วงค่อนไปทางต่ำแต่ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ

2. การตรวจระดับทองแดงในปัสสาวะ 24 ชม. ผู้ป่วยเกือบทุกรายมีระดับทองแดงในปัสสาวะ > 0.6 ไมโครโมล (38 ไมโครกรัม) ต่อปัสสาวะ 24 ชม. การตรวจจะจำเพาะมากขึ้นเมื่อตรวจปัสสาวะติดต่อกัน 3 วัน ส่วนการตรวจระดับทองแดงในปัสสาวะหลังรับประทาน d-penicillamine (provocative test) ไม่ได้รับความนิยม เนื่องจากแยกผู้ป่วยจากพาหะ (heterozygous carrier) ได้ยาก

3. การวัดปริมาณทองแดงในเนื้อตับ ผู้ป่วยโรควิลสันจะมีทองแดง > 250 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตับแห้ง 1 กรัม (ค่าปกติ < 55 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักแห้ง 1 กรัม) ข้อควรระวังได้แก่ ความเสี่ยงในการทำหัตถการ นอกจากนี้ผู้ป่วยโรควิลสันบางรายที่มีอาการทางตับค่อนข้างมากอาจมีการกระจายของทองแดงในเนื้อตับไม่สม่ำเสมอ ทำให้แปลผลได้ยากขึ้น

4. การวัดระดับทองแดงในซีรั่ม เชื่อถือได้น้อยโดยเฉพาะการวัดทองแดงที่เป็น total copper concentration ซึ่งจะมีค่าสูงขึ้นเฉพาะในรายที่มีปริมาณทองแดงสะสมในร่างกายสูงมาก ผู้ป่วยโรควิลสันส่วนใหญ่มักมีระดับ total copper ต่ำกว่าปกติเนื่องจากมี ceruloplasmin ต่ำ การคำนวณหา unbound copper โดยใช้สูตร total copper - (ceruloplasmin × 3.15) จะมีความแม่นยำเพิ่มขึ้น พบว่าผู้ป่วยโรควิลสันจะมีระดับ unbound copper สูงกว่าปกติ (ค่าปกติ 50-100 ไมโครกรัม/ลิตร)

การตรวจทางพันธุศาสตร์

ช่วยวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับโรคแต่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก้ำกึ่ง หรือต้องการตรวจหาสมาชิกในครอบครัวที่มีโอกาสเป็นโรคแต่มีระดับ ceruloplasmin หรือทองแดงในปัสสาวะอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยการตรวจหา mutations ของยีน *ATP7B* ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี mutation จำเพาะในครอบครัว แต่มี point mutation บางชนิดที่พบได้บ่อยในประชากรบางเชื้อชาติ เช่น R778L พบบ่อยในผู้ป่วยที่มีเชื้อสายจีนและชาวเอเชีย, H1069Q พบบ่อยในผู้ป่วยผิวขาวเชื้อสายยุโรป เป็นต้น

การรักษา

เป้าหมายในการรักษา คือ การขับทองแดงออกจากร่างกายโดยเร็ว ซึ่งจำเป็นต้องทำต่อเนื่องตลอดชีวิต เพื่อป้องกันการสะสมของทองแดง ยาที่ใช้เป็นหลักทางคลินิกได้แก่

1. D-penicillamine ออกฤทธิ์จับกับทองแดงและขับ

ออกทางปัสสาวะ ถือเป็นยาหลักในการรักษา ผู้ป่วยที่ได้ยาจะมีปริมาณทองแดงในปัสสาวะสูงขึ้นกว่าก่อนรักษาหลายเท่าและสามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ประสิทธิภาพในการรักษา, ใช้ติดตาม compliance ของผู้ป่วยในระยะแรก รวมถึงเป็นค่าที่สื่อแนวโน้มปริมาณทองแดงที่สะสมในร่างกายหลังจากการรักษาในระยะยาวด้วย ผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ ควรได้รับการตรวจ CBC และ UA เป็นระยะๆ อย่างสม่ำเสมอเพราะ ผลข้างเคียงที่สำคัญได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ, aplastic anemia, proteinuria, nephrotic syndrome, Goodpasture syndrome และผื่นแพ้ยา การเกิดผลข้างเคียงใดๆ ข้างต้นเป็นข้อบ่งชี้ที่ต้องหยุดยา

2. Trientine เป็นยาตัวเลือกอันดับถัดมาในการขับทองแดง ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีผลข้างเคียงหรือไม่สามารถใช้ d-penicillamine ได้ ผลข้างเคียงที่สำคัญได้แก่ drug induced gastritis และโลหิตจางจากการขาดเหล็กเนื่องจากยาสามารถจับกับเหล็กในร่างกายได้ด้วย ยานี้ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

3. Zinc จะกระตุ้นเอนไซม์ metallothionein ที่เซลล์เยื่อบุทางเดินอาหาร เอนไซม์นี้จะจับทองแดงที่ถูกขับออกมากับน้ำดีเข้าสู่เซลล์และกำจัดออกทางอุจจาระเมื่อเกิด cell turnover ถือเป็นยาตัวเลือกแรกหลังจากได้ copper chelator มาแล้วระยะหนึ่ง หรือใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษาผู้ป่วยวิลสันที่มี copper load ไม่มาก มีอาการไม่รุนแรง หรือไม่สามารถทนยาอื่นได้ การติดตามการรักษาและ compliance ทำได้โดยการวัดระดับสังกะสีในปัสสาวะ ซึ่งควรมีค่าสูงกว่าปกติ ส่วนปริมาณทองแดงในปัสสาวะควรมีค่าลดลงช้าๆ ประเภทของ zinc ที่นิยมใช้ได้แก่ zinc sulfate ผู้ป่วยบางรายอาจเกิด drug induced gastritis ได้ ส่วน zinc acetate และ gluconate มีผลข้างเคียงนี้น้อยกว่า

การควบคุมและจำกัดอาหารที่มีปริมาณทองแดงสูง มีความจำเป็นโดยเฉพาะในช่วงแรกของการรักษาโดยปฏิบัติคู่ไปกับการใช้ยาขับทองแดง อาหารที่มีทองแดงมากและจำเป็นต้องจำกัด ได้แก่ เครื่องในสัตว์ทุกชนิด อาหารทะเล อาหารกระป๋อง ถั่วเมล็ดแห้งต่างๆ เห็ด ช็อคโกเลต ผู้ที่เป็นพาหะไม่จำเป็นต้องจำกัดอาหาร

การปลูกถ่ายตับ ในผู้ป่วยโรควิลสันที่มีตับแข็งหรือตับวาย หรือผู้ป่วยที่มีอาการทางตับแต่ไม่สามารถให้การรักษาด้วยยาขับทองแดงชนิดใดได้ แต่ไม่มีข้อมูลสนับสนุนการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทรุนแรง

การให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์

มีความจำเป็นอย่างยิ่ง ผู้ป่วยและสมาชิกในครอบครัวจำเป็นต้องได้รับข้อมูลเกี่ยวกับโรค แบบแผนการถ่ายทอดโรค การตรวจหาสมาชิกในครอบครัวที่อาจเป็นโรคแต่ยังไม่แสดงอาการ รวมถึงคำแนะนำที่ถูกต้องในการรักษาและปฏิบัติตน

Hereditary Colorectal Cancer Syndrome

มะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นโรคพันธุกรรมชนิดพหุปัจจัย (multifactorial disorder) ที่มีความสำคัญ ปัจจัยทางพันธุกรรมมีส่วนสำคัญต่อการเกิดโรคเนื่องจาก

1. ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่มีประวัติครอบครัว
2. มีกลุ่มอาการทางพันธุกรรมหลายกลุ่มอาการที่มีมะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นอาการแสดง
3. มีการค้นพบยีนที่ก่อความโน้มเอียงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่

พันธุศาสตร์ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ชนิดที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม

มะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมเกิดจาก germline mutation บุตรหลานที่ได้รับยีนที่กลายพันธุ์มาจากพ่อหรือแม่จะมีความเสี่ยงเช่นเดียวกับพ่อแม่ และเป็นความเสี่ยงตั้งแต่กำเนิดไปตลอดชีวิต ในกรณีที่ยีนก่อโรคเป็น oncogene ซึ่งแสดงออกแบบยีนเด่น สมาชิกทุกคนในครอบครัวที่ได้รับยีนกลายพันธุ์มาจากบรรพบุรุษย่อมมีโอกาสเกิดมะเร็งได้อย่างรวดเร็วโดยไม่ต้องมีการกลายพันธุ์เกิดเพิ่มขึ้นอีกที่ยีนปกติที่เป็นคู่กัน ปัจจุบันพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมโดยเกิดจาก oncogene mutation น้อยมากและไม่มีความสำคัญในเวชปฏิบัติ

โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมเกือบทั้งหมดเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน tumor suppressor และ DNA mismatch repair family ซึ่งทั้งสองยีนนี้เป็นยีนด้อย ดังนั้นผู้ที่เป็นบุตรของคนที่เป็นโรคจะได้รับถ่ายทอดยีนที่กลายพันธุ์มาเพียงหนึ่งยีน (germline mutation) ส่วนอีกยีนหนึ่งที่คู่กันมาจากพ่อหรือแม่ที่ปกติ ต่อมาในเซลล์ลำไส้ใหญ่บางเซลล์เท่านั้นจึงจะเกิดการกลายพันธุ์ครั้งที่สองขึ้นกับยีนปกติที่เป็นคู่กัน (somatic mutation) จึงมีการสูญเสียหน้าที่ของยีนด้อยทั้งคู่ส่งผลให้เซลล์นั้นๆ เกิดเป็นมะเร็งขึ้น กลไกการเกิดมะเร็งโดยการเปลี่ยนแปลง

สองครั้งนี้ ได้รับการตั้งเป็นสมมติฐานที่เรียกว่า Two hit hypothesis โดย Alfred G. Knudson จากการศึกษาในครอบครัวผู้ป่วย retinoblastoma และในเวลาต่อมาได้รับการพิสูจน์ยืนยันในมะเร็งลำไส้ใหญ่ด้วย germline mutation ที่ผู้เป็นโรคได้รับถ่ายทอดมา เรียกว่า "first hit" และ somatic mutation ที่เกิดในเซลล์ลำไส้ใหญ่บางเซลล์ เรียกว่า "second hit" การตรวจการกลายพันธุ์โดยวิธีทางอณูพันธุศาสตร์สามารถตรวจพบ first hit ได้ในทุกเซลล์ของร่างกายรวมทั้งในเลือด แต่จะพบ second hit ในเซลล์มะเร็งลำไส้เท่านั้น

Familial Adenomatous Polyposis (FAP) and Gardner syndrome

โรค FAP เป็นต้นแบบของการศึกษาพันธุกรรมของมะเร็งลำไส้ใหญ่และพันธุกรรมของมะเร็งอื่นๆ ที่มียีนก่อโรคเป็น tumor suppressor gene FAP มีอุบัติการณ์ต่ำและเป็นสาเหตุเพียงร้อยละ 1 ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งหมด ในประเทศตะวันตกพบอุบัติการณ์ของโรคในประชากรประมาณ 1 ใน 5,000 ถึง 1 ใน 13,000 คนของประชากร FAP มีการแสดงอาการของโรคโดยมี penetrance ใกล้เคียง 100% นั่นคือ ผู้ที่มียีนจะแสดงอาการของโรคเสมอ FAP มีแบบแผนการถ่ายทอดโรคแบบ autosomal dominant กล่าวคือ โรคพบได้ในหลายชั่วคน บิดาหรือมารดาที่เป็นโรคมีความเสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคเท่ากับ 1 ใน 2 สำหรับการตั้งครรภ์แต่ละครั้ง และโรคพบได้ในทั้งสองเพศ อย่างไรก็ดีสามารถพบผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์คนแรกของครอบครัวได้ (new mutation)

ลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วยมี polyps เป็นร้อยไปจนถึงหลายๆ พันพบได้ตลอดลำไส้ใหญ่ ลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็น adenomatous polyps จำนวน polyps เพิ่มมากขึ้นตามอายุโดยเริ่มพบได้ตั้งแต่วัยรุ่น ในที่สุดจะมีมะเร็งเกิดขึ้นที่ polyps อันใดอันหนึ่งหรือหลายๆอัน ดังนั้นในเด็กและวัยรุ่นจะไม่มีอาการใดๆ จนกระทั่งอยู่ในวัยผู้ใหญ่จึงจะพบอาการต่างๆ ได้แก่ ถ่ายเป็นเลือด ซีด หรือ bowel habit change อายุเฉลี่ยเมื่อเริ่มมี polyps คือประมาณ 25 ปี อายุเมื่อเริ่มมีอาการคือประมาณ 30-35 ปี ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมีมะเร็งเกิดขึ้นแล้วเมื่ออายุ 40 ปี พบมะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นการตรวจพบแรกได้บ่อยถึงครึ่งหนึ่งของ proband ประสบการณ์ในประเทศไทยพบว่าผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมาพบแพทย์เมื่อมีมะเร็งลำไส้ใหญ่แล้ว ผู้ป่วยอายุน้อยที่สุดที่มีมะเร็งลำไส้ใหญ่ในรายงานทั่วโลกคือ อายุ 9 ปี

Polyps ที่อื่นในทางเดินอาหารพบได้แต่มีจำนวนน้อยกว่าในลำไส้ใหญ่มาก โดยมากมีจำนวนเป็นสิบเท่านั้นแต่พบได้ตลอดทางเดินอาหาร บริเวณที่พบได้บ่อยคือ กระเพาะอาหารและดูโอดีนัม มะเร็งในบริเวณเหล่านี้สามารถพบได้และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดลำไส้ใหญ่ออกแล้ว

ผู้ป่วย FAP โดยทั่วไปไม่มีอาการอื่นๆ นอกระบบทางเดินอาหาร แต่สามารถตรวจพบอาการแสดงที่ตา คือ congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE) มีลักษณะเป็นปื้นสีดำนูนขึ้นจากผิวของจอประสาทตา เมื่อตรวจ fundoscopy ปื้นนี้อาจมีหลายจุดแต่ส่วนมากไม่ทำให้เกิดอาการใดๆ จะพบได้ในผู้ป่วยครึ่งหนึ่งและใช้เป็นเครื่องบ่งชี้ถึงการมียีนก่อโรคอยู่ในบุคคลนั้นถ้าตรวจในครอบครัวที่ทราบว่าเป็นโรคนี้

Attenuated Familial Adenomatous Polyposis

Attenuated FAP มีอาการแสดงที่รุนแรงน้อยกว่า FAP กล่าวคือ มีจำนวน polyps < 100 และมักจะรวมตัวอยู่ที่ลำไส้ใหญ่ส่วน cecum ไปจนถึง hepatic flexure ผู้ป่วยมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งต่ำกว่า FAP โดยทั่วไปมีอัตราการเกิดมะเร็งร้อยละ 70 เมื่ออายุ 65 ปี อาการนอกระบบทางเดินอาหารต่างๆ พบได้ไม่บ่อยเท่าใน FAP การที่โรคมีอาการรุนแรงน้อยกว่าเกิดเนื่องจากความแตกต่างในตำแหน่งที่เกิดการกลายพันธุ์ในยีน ดังนั้น attenuated FAP จึงเป็นตัวอย่างของ genotype-phenotype correlation ที่สำคัญ

Gardner Syndrome

เป็น variant ของ FAP โดยมีอาการแสดงทั้ง polyposis และอาการแสดงนอกระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ desmoid tumor of abdomen, mesenteric fibromatosis, CHRPE, และ osteoma of mandible ในปัจจุบันถือว่า Gardner syndrome และ FAP เป็นโรคเดียวกันเพราะเกิดจากความผิดปกติของยีนเดียวกันเพียงแต่ Gardner syndrome มีอาการแสดงนอกระบบทางเดินอาหารเท่านั้น

CHRPE พบถึงร้อยละ 90 ของผู้ป่วย Gardner syndrome และไม่มีอาการใดๆเช่นเดียวกับในผู้ป่วย FAP

Desmoid tumor เป็น fibromatosis ที่เกิดขึ้นในกล้ามเนื้อ rectus abdominis ส่วน mesenteric fibromato-

sis เกิดในช่องท้องบริเวณ mesentery พบร่วมกันได้บ่อยและมักจะทำให้เกิดการกดเบียดอวัยวะอื่นๆในช่องท้องจนผู้ป่วยเสียชีวิตได้ เนื้องอกนี้แม้จะไม่ใช่มะเร็ง แต่ไม่ตอบสนองต่อการรังสีรักษา การผ่าตัดมักจะไม่สามารถตัดออกได้หมดและมีการกลับเป็นซ้ำสูงมาก รายงานจากต่างประเทศพบว่าการใช้ยา sulindac หรือ tamoxifen ร่วมกับ progesterone ทำให้ก้อนเนื้อ desmoid มีขนาดเล็กลงได้ในผู้ป่วยบางรายแต่ไม่มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบที่แสดงถึงประสิทธิผลอย่างมีนัยสำคัญ

พันธุศาสตร์ของ FAP

FAP ส่วนใหญ่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *APC* บนแขนข้างยาวของโครโมโซมคู่ที่ 5 ผู้ที่เป็นโรคมีการกลายพันธุ์ของอัลลีลหนึ่งของยีนที่ได้รับถ่ายทอดมาจากบิดาหรือมารดาที่เป็นโรค (ยกเว้นกรณี new mutation) คือเป็น heterozygote ของยีนก่อโรค ยีนนี้มีขนาดใหญ่และเป็นรหัสสำหรับโปรตีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับ colonic cell proliferation, differentiation, migration, และ apoptosis โดยผ่านทางปฏิสัมพันธ์กับโปรตีน beta catenin ยีนนี้จึงทำหน้าที่เป็น tumor suppressor gene

ยีน APC มีความสำคัญต่อการเกิด polyps ทั้งใน FAP และมะเร็งที่ไม่ได้เกิดจาก FAP เป็นอย่างมากเพราะพบว่าเป็นยีนแรกในกระบวนการเกิดมะเร็งที่มีความซับซ้อนหลายขั้นตอน (multistaged carcinogenesis model) พบว่าอัลลีลทั้งสองของยีนนี้ผิดปกติไปในเซลล์ที่กลายไปเป็น polyps สำหรับ FAP ความผิดปกติของอัลลีลหนึ่งมีมาแต่กำเนิด (germline mutation) ส่วนอีกอัลลีลหนึ่งเกิดในภายหลังเฉพาะในเซลล์ที่มี transformation แต่ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั่วไปที่ไม่ใช่ FAP นั้น อัลลีลของยีน *APC* มีความผิดปกติเกิดขึ้นในภายหลังทั้งสิ้นและจำกัดอยู่ในเซลล์ที่มีการเปลี่ยนแปลงเท่านั้น (somatic mutation)

การกลายพันธุ์ที่พบในโรค FAP มีมากกว่า 1,400 ชนิด กระจายอยู่ทั่วไปในยีน *APC* แต่ก็พบว่ามีตำแหน่งที่มีการกลายพันธุ์บ่อย (mutation cluster region) อยู่ในส่วนที่เป็นรหัสสำหรับ beta catenin binding domain การกลายพันธุ์ร้อยละ 50-60 เป็นชนิดที่ทำให้มีโปรตีนสั้นลง (truncating mutation) ส่วนที่เหลือเป็นชนิดที่ทำให้มีกรดอะมิโนเปลี่ยนแปลงไป

จากการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างตำแหน่งของการกลายพันธุ์กับลักษณะทางคลินิก (genotype-phenotype correlation) ดังนี้คือ

1. Attenuated FAP เกิดจากการกลายพันธุ์ที่บริเวณส่วนต้นหรือส่วนท้ายของยีน (5′ or 3′ end) หรือบริเวณ exon 9 ที่มีการตัดเชื่อมสาย DNA ได้มากกว่าหนึ่งแบบ (alternatively spliced region)
2. CHRPE เกิดจากการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งระหว่างเบสที่ 457 ถึง 1444 เท่านั้น
3. Desmoid tumor เกิดจากการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งระหว่างเบสที่ 1403 ถึง 1578 หรือที่บริเวณส่วนต้นของยีน (5′ end)
4. Extracolonic manifestations ได้แก่ skin tumor, osteoma of mandible หรือ upper GI polyp พบเมื่อมีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งระหว่างเบส 1445 ถึง 1578
5. Profused type (จำนวน polyp > 5000) พบเมื่อมีการกลายพันธุ์ระหว่างเบส 1250 ถึง 1464
6. การกลายพันธุ์ที่บริเวณเบส 1309 และบริเวณ 3′ ที่ติดกันจะเกิดโรคที่มีความรุนแรงสูงและแสดงอาการตั้งแต่อายุน้อย

การวินิจฉัยโรค

วินิจฉัยได้ง่ายโดยการตรวจพบ colonic polyposis เกือบจะไม่มีโรคใดที่ต้องแยกโรค โดยเฉพาะถ้าพบว่าเป็น adenomatous polyposis ปัจจุบันการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *APC* สามารถทำได้ในประเทศไทยซึ่งจะมีประโยชน์ในการทำนายว่าสมาชิกคนใดในครอบครัวผู้ป่วยที่มียีนก่อโรคอยู่ เพื่อประโยชน์ในการตรวจติดตามและพิจารณาการผ่าตัดลำไส้ใหญ่ วิธีที่ใช้ตรวจมีหลายวิธี ได้แก่ protein truncation test, single strand conformational polymorphism, denatured HPLC, และอื่นๆ อย่างไรก็ตามวิธีเหล่านี้ล้วนมีข้อจำกัดและไม่สามารถตรวจพบการกลายพันธุ์ได้ทุกชนิดเพราะยีนมีขนาดใหญ่และมีชนิดของการกลายพันธุ์จำนวนมาก การตรวจตาเพื่อหา CHRPE มีประโยชน์มากในครอบครัวเหล่านี้ ถ้าผู้ป่วยคนแรก (proband) มีรอยโรคดังกล่าว จะสามารถใช้รอยโรคนี้เป็นเครื่องแสดงว่าใครบ้างในครอบครัวมียีนก่อโรคอยู่ ผู้ที่ตรวจพบรอยโรคนี้สามารถทำนายได้ว่ามียีนก่อโรคอยู่ ส่วนสมาชิกที่ไม่มีรอยโรคนี้ไม่สามารถบอกได้ว่าได้รับยีนมาหรือไม่ ดังนั้นการตรวจโดยทั่วไปคือ การส่องกล้องลำไส้ใหญ่หรือการสวนแบเรียมและตรวจตาสมาชิกทุกคนที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรค ได้แก่ บิดา มารดา พี่น้องร่วมบิดามารดา และบุตรหลานของผู้ที่เป็นโรค

การรักษา

การผ่าตัดเป็นการรักษาที่ดีที่สุด การผ่าตัดที่ยังแนะนำเป็นอันดับแรก คือ total proctocolectomy ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ต้องการ ileostomy การทำ ileal pouch anal anastomosis หรือ ileoanal anastomosis ก็สามารถทำได้ ส่วน rectal sparing procedure จะพบการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งในเรคตัมที่เหลืออยู่ได้บ่อยถึงร้อยละ 20 แม้จะตรวจติดตามด้วยการส่องกล้องอย่างสม่ำเสมอ ดังนั้นจึงมีแนวโน้มที่จะหลีกเลี่ยงการผ่าตัดดังกล่าว

สำหรับ attenuated FAP การผ่าตัดแบบ rectal sparing surgery สามารถกระทำได้ถ้าไม่มี rectal polyposis ในอนาคตการใช้ข้อมูลทางอณูพันธุศาสตร์เกี่ยวกับการกลายพันธุ์อาจนำไปสู่การผ่าตัดที่จำกัดมากขึ้นในกรณีที่พบว่าน่าจะมี phenotype เป็น FAP ชนิดที่มีจำนวน polyps น้อยหรือมีความรุนแรงต่ำ

การใช้ยา COX-2 inhibitor คือ celecoxib ขนาดสูง 400-800 มก./วัน พบว่าสามารถลดการเกิด polyps และลดจำนวน polyps ลงได้ แต่ไม่ช่วยลดความจำเป็นต่อการทำ surveillance endoscopy ของผู้ป่วย ปัจจุบันจึงไม่มีข้อบ่งชี้ของการใช้ยา celecoxib ในผู้ป่วย FAP ยาอื่นที่มีรายงานว่าลดการเกิด polyps ได้ผล ได้แก่ sulindac ในขนาด 300-450 มก./วัน

การให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์

ข้อมูลที่สำคัญที่สมควรอธิบายแก่ผู้ป่วย คือ

1. โรคถ่ายทอดด้วยยีน เป็นโรคพันธุกรรม ผู้ที่เป็นโรคมีความเสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรค

2. อัตราเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์หนึ่งๆ ที่จะมีบุตรเป็นโรคเท่ากับ 1 ใน 2

3. โรคมีการแสดงออกเสมอ ดังนั้นผู้ที่มียีนก่อโรคจะมีอาการของโรค โดยทั่วไปคือในวัยผู้ใหญ่

4. การป้องกันการเกิดมะเร็งในปัจจุบัน สามารถทำได้ด้วยการผ่าตัดลำไส้ใหญ่ออก

5. โอกาสเกิดมะเร็งยังมีอยู่หลังการผ่าตัด แต่ต่ำลงมาก โดยเกิดจากมะเร็งทางเดินอาหารส่วนบนหรือเรคตัม (ในกรณีที่เหลือเรคตัมไว้)

การให้ข้อมูลเกี่ยวกับผลสัมฤทธิ์ของการผ่าตัด ผลแทรกซ้อนภายหลังการผ่าตัด และโอกาสการเกิดโรคซ้ำ ต้องให้ข้อมูลที่เป็นความจริง ไม่เกินเลยจนดีกว่าหรือเลวกว่าที่เป็นจริง เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถตัดสินใจได้ด้วยความเข้าใจของตนเอง

Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer (HNPCC หรือ Lynch Syndrome)

HNPCC เป็นกลุ่มอาการมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่พบบ่อยที่สุด คือ ร้อยละ 5 ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งหมด มีการถ่ายทอดแบบ autosomal dominant แต่ precursor lesion เป็น adenomatous polyps จำนวนน้อย มักไม่เกิน 10 ตำแหน่งและมะเร็งมักพบเพียง 1-2 ตำแหน่ง ผู้ที่เป็นโรคได้รับถ่ายทอดการกลายพันธุ์ของยีนมาหนึ่งอัลลีล และเกิดการกลายพันธุ์แบบ somatic mutation ขึ้นที่อัลลีลปกติที่คู่กันในภายหลัง ยีนก่อโรคดังกล่าวเป็นยีนในกลุ่ม DNA mismatch repair (MMR) gene family ซึ่งเป็นยีนที่เป็นรหัสสำหรับโปรตีนที่ทำหน้าที่ซ่อมแซมสายดีเอ็นเอบริเวณที่มีการสร้างผิดพลาด ยีนใน MMR family ที่เป็นสาเหตุของ HNPCC มี 6 ยีนด้วยกันคือ *hMSH2*, *hMLH1*, *hMSH6*, *hMLH3*, *hPMS1* และ *hPMS2* แต่ละยีนพบว่าเป็นสาเหตุของมะเร็งมากน้อยแตกต่างกัน โดย *hMSH2* และ *hMLH1* รวมกันเป็นสาเหตุถึงร้อยละ 70 ของ HNPCC ทั้งหมด

ลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการ HNPCC มีความเสี่ยงต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่โดยร้อยละ 60-70 เกิดที่ลำไส้ใหญ่ด้านขวาก่อนถึง splenic flexure ผู้ป่วยอาจมีมะเร็งหลายตำแหน่งพร้อมๆกัน (synchronous) หรือไม่พร้อมกัน (metachronous) และพบว่ามีโอกาสสูงที่เป็น poorly-differentiated adenocarcinoma แต่มีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า sporadic poorly-differentiated colorectal cancer ที่อยู่ในระยะเดียวกัน จะไม่พบลักษณะ polyposis เหมือนใน FAP แต่อาจพบ polyps จำนวนไม่มากได้ อายุเฉลี่ยเมื่อเริ่มเป็นโรคอยู่ในช่วง 35-45 ปี ซึ่งน้อยกว่ามะเร็งลำไส้ใหญ่ทั่วไป นอกจากมะเร็งลำไส้ใหญ่แล้ว ผู้ป่วยอาจมีความเสี่ยงต่อมะเร็งที่บริเวณอื่นๆ ได้แก่ มดลูก รังไข่ กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก ตับอ่อน ตับและทางเดินน้ำดี ไตและหลอดไต

HNPCC แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ Lynch syndrome I และ II ในชนิดที่ I ผู้ป่วยจะมีมะเร็งลำไส้ใหญ่เท่านั้น ส่วนชนิดที่ II มีมะเร็งของอวัยวะอื่นด้วย เช่น มะเร็งเยื่อบุมดลูก (endometrial cancer), มะเร็งของกรวยไตและท่อปัสสาวะ (renal pelvic and utereral cancer), มะเร็งของกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็ก (gastric or small intestinal cancer), มะเร็งของตับและทางเดินน้ำดี (hepatobiliary

tract cancer) เป็นต้น เนื่องจากมะเร็งที่เป็นส่วนหนึ่งใน HNPCC มีหลายชนิด ดังนั้นอาการของโรคในสมาชิกแต่ละคนอาจจะไม่เหมือนกัน และอาจพบมะเร็งหลายชนิดในบุคคลคนเดียวกันได้

การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัย HNPCC อาศัยประวัติครอบครัวเป็นหลัก เกณฑ์วินิจฉัยที่เป็นที่ยอมรับมีหลายเกณฑ์ด้วยกัน แต่ละเกณฑ์มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคแตกต่างกัน เกณฑ์แรกคือ Amsterdam criteria ซึ่งมีเกณฑ์ดังนี้คือ

1. มีสมาชิกอย่างน้อย 3 คนเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่
2. อย่างน้อย 1 คนเป็นญาติชั้นที่ 1 ของอีก 2 คน
3. อย่างน้อย 1 คนมีอาการก่อนอายุ 50 ปี
4. มีสมาชิกเป็นโรคใน 2 ชั่วคนเป็นอย่างน้อย
5. ได้ตรวจแยกโรค FAP แล้ว

ต่อมาพบว่าเกณฑ์นี้มีความเคร่งครัดมากทำให้มีความไวต่ำและไม่ได้พิจารณาถึงมะเร็งชนิดอื่นๆ เลย จึงมีการปรับปรุง Amsterdam criteria (modified Amsterdam criteria) และตั้ง Bethesda guideline เพื่อใช้เป็นข้อบ่งชี้ในการคัดกรองผู้ที่มีโอกาสที่จะเป็น HNPCC ซึ่งให้ความสำคัญกับประวัติส่วนตัวมากขึ้น และขยายเกณฑ์ให้รวมถึงมะเร็งอื่นๆ ด้วย ดังนั้นในปัจจุบันเกณฑ์ที่สมควรให้การวินิจฉัยแยกโรค HNPCC และให้การตรวจเพิ่มเติมมีดังนี้

1. บุคคลที่มีมะเร็งในกลุ่ม HNPCC มากกว่าหนึ่งชนิด
2. บุคคลที่มีมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือมดลูกเมื่ออายุน้อยกว่า 45 ปี
3. บุคคลที่มี colorectal adenoma เมื่ออายุน้อยกว่า 40 ปี
4. บุคคลที่มี right-sided colon cancer ชนิด undifferentiated หรือ signet ring cell เมื่ออายุน้อยกว่า 45 ปี
5. บุคคลที่มีมะเร็งลำไส้ใหญ่และมีญาติชั้นที่ 1 อย่างน้อย 1 คนเป็นมะเร็งในกลุ่ม HNPCC โดยที่คนใดคนหนึ่งก็ได้มีอายุน้อยกว่า 45 ปี
6. บุคคลที่มีมะเร็งลำไส้ใหญ่และมีญาติชั้นที่ 1 อย่างน้อย 1 คนเป็น colorectal adenomas โดยที่อายุเมื่อเป็นมะเร็งน้อยกว่า 45 ปีหรืออายุที่เริ่มพบ adenomas น้อยกว่า 40 ปี

การยืนยันการวินิจฉัยสามารถทำได้โดยการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนใดยีนหนึ่งใน 6 ยีนดังกล่าวแล้ว ในปัจจุบันประเทศไทยมีการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน *hMSH2* และ *hMLH1* แล้ว วิธีการตรวจการกลายพันธุ์ในยีน *hMSH2* และ *hMLH1* ทำได้หลายวิธี แต่ที่นิยมคือ protein truncation test, exon sequencing, และ denatured HPLC ในกรณีที่พบว่าผู้ป่วยมีอาการเข้าได้ตามเกณฑ์วินิจฉัย สามารถตรวจการกลายพันธุ์ได้โดยตรงเพราะมีโอกาสพบการกลายพันธุ์ได้สูงปานกลาง แต่ในกรณีที่ไม่ครบเกณฑ์การวินิจฉัย HNPCC แต่เข้าเกณฑ์ Bethesda การตรวจปรากฏการณ์ microsatellite instability (MSI) ใน DNA จากก้อนเนื้องอกจะช่วยในการตัดสินการตรวจต่อไป (ดูตอนต่อไปประกอบ)

พันธุศาสตร์ของ HNPCC

HNPCC เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน DNA mismatch repair (MMR) ยีนเหล่านี้ทำหน้าที่เป็นรหัสของโปรตีนที่รวมตัวกันเพื่อซ่อมแซมสายดีเอ็นเอในตำแหน่งที่มีความผิดพลาดในการจำลองตนเอง เมื่อเกิดการกลายพันธุ์ขึ้นในทั้งสองอัลลีลของยีน MMR จะทำให้สาย DNA ที่มีความผิดพลาดไม่ถูกแก้ไข เกิดเป็นการกลายพันธุ์ถาวรขึ้น ยิ่งนานวันจีโนมของผู้ป่วยจะเต็มไปด้วยการกลายพันธุ์ในยีนต่างๆที่เป็นผลมาจากการสะสมของความผิดพลาดที่ไม่ได้รับการแก้ไข การกลายพันธุ์นี้ถ้าเกิดใน oncogene หรือ tumor suppressor gene ก็จะนำไปสู่การเกิดมะเร็งได้ ดังนั้นยีน MMR จึงถือเป็นยีนผู้ดูแลจีโนม (caretaker) ให้ปราศจากความผิดพลาด และส่งผลให้เกิดมะเร็งโดยทางอ้อมโดยเพิ่มอัตราการเกิดการกลายพันธุ์ในยีนอื่นๆ ในการตรวจหาความผิดพลาดของการจำลองโมเลกุลดีเอ็นเอดังกล่าวต้องตรวจในก้อนเนื้องอกเพราะเป็นตำแหน่งที่มีการกลายพันธุ์ไปทั้งสองอัลลีลส่วนเนื้อเยื่ออื่นๆ รวมทั้งเลือดผู้ป่วย จะพบว่ามีเพียงการกลายพันธุ์ชนิดเดียวซึ่งเป็น germline mutation ลักษณะของความผิดพลาดที่ตรวจได้ง่าย คือ การตรวจนับจำนวนชุดของบริเวณที่มีรหัสซ้ำเป็นชุด จะพบว่าในผู้ป่วย HNPCC นั้นดีเอ็นเอที่ได้มาจากก้อนเนื้อมีความแปรปรวนของจำนวนชุดที่ซ้ำกัน คือ มีทั้งจำนวนชุดที่มากและที่น้อยกว่าจำนวนปกติที่มีในเซลล์อื่นๆ ที่ไม่ใช่เซลล์มะเร็ง เรียกว่ามี microsatellite instability (MSI) การพบ MSI จะแสดงว่าจีโนมมีระบบการซ่อมแซมที่ผิดพลาดและน่าจะเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน MMR จากการศึกษาพบว่า HNPCC tumor มี MSI กว่าร้อยละ 90-95 ในขณะที่ sporadic tumor มี MSI เพียงร้อยละ 5 เท่านั้น ดังนั้นการตรวจ

MSI จากเนื้องอกจึงเป็นการตรวจที่มีประโยชน์สำหรับชี้แนะว่าผู้ป่วยรายใดที่มี MSI positive ควรไปตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนต่างๆ ต่อไป ส่วนผู้ที่ไม่มี MSI ในปัจจุบันก็ยังไม่ทราบว่ายีนใดเป็นสาเหตุให้เกิดมะเร็ง ดังนั้นการตรวจหาการกลายพันธุ์ต่อไปในบุคคลเหล่านี้จึงยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจน

การถ่ายทอดการกลายพันธุ์ของยีน MMR นี้ เป็นไปตามลักษณะของยีนเดี่ยวทั่วๆไป การกลายพันธุ์ถ่ายทอดไปสู่บุตรหลานคือ germline mutation เท่านั้น ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าความโน้มเอียงต่อการเกิดมะเร็งมีการถ่ายทอดแบบ autosomal dominant ทั้งที่ตามจริงแล้วที่ระดับโมเลกุลยีนเหล่านี้มีการแสดงออกแบบ autosomal recessive คือทั้งสองอัลลีลต้องผิดปกติจึงจะเกิดโรคขึ้น

การรักษา

สำหรับผู้ที่เป็นมะเร็งการผ่าตัดเป็นการรักษาที่ดีที่สุด การตัดลำไส้ออกสามารถเลือกตัดบางบริเวณได้ในผู้ป่วยที่ไม่มี polyps เหลืออยู่ แต่เนื่องจากอัตราการเกิดซ้ำปานกลางถึงสูง จึงมีผู้แนะนำให้ทำการผ่าตัด proctocolectomy หรือ subtotal colectomy with ileorectal anastomosis แทนการตัดลำไส้เฉพาะบางส่วน และการทำ prophylactic hysterectomy and bilateral oophorectomy ในหญิงหลังวัยเจริญพันธุ์ การรักษามะเร็งชนิดอื่นๆ ที่เกิดร่วมด้วยไม่แตกต่างกับการรักษาทั่วไปของมะเร็งนั้นๆ

สำหรับผู้ที่มีเพียง polyps สามารถทำ polypectomy เพียงอย่างเดียวได้ แต่ต้องติดตามด้วยการตรวจอย่างสม่ำเสมอเพื่อหารอยโรคมะเร็งก่อนที่จะมีขนาดใหญ่หรือตรวจหา polyps ที่เกิดใหม่ เพื่อจะได้ตัดออกอีก

การใช้ selective COX-2 inhibitor สำหรับ HNPCC โดยทฤษฎีน่าจะช่วยลดอุบัติการของ polyps และแต่อาจไม่มีผลช่วยลดความจำเป็นของการทำ surveillance endoscopy เช่นเดียวกับ FAP

เนื่องจากผู้ที่มียีนก่อโรคมีความเสี่ยงต่อมะเร็งหลายชนิด จึงมีข้อแนะนำในเรื่องการตรวจร่างกายบริเวณอื่นๆด้วย ถึงแม้ว่าการตรวจบางชนิดอาจจะไม่มีหลักฐานสนับสนุนว่าการตรวจนั้นช่วยลดอัตราตายก็ตาม

1. ตรวจภายในปีละ 1 ครั้งตั้งแต่อายุ 25-35 ปี และทำ endometrial aspirate ด้วย
2. ตรวจปัสสาวะและ urinary cytology ปีละ 1 ครั้ง
3. ส่องกล้องลำไส้ใหญ่เมื่อตั้งต้นการติดตาม หรือตั้งแต่อายุ 25 ปี และในภายหลังทุก 1-2 ปี

จากการศึกษาพบว่าการตรวจ colonoscopy ทุก 2-3 ปี ทำให้ผู้ที่มียีนก่อโรคมีอายุยืนยาวขึ้น เพราะอุบัติการของโรคมะเร็งลดลงเนื่องจาก precursor polyp ได้รับการตัดออกก่อนที่จะกลายไปเป็นมะเร็ง

Peutz-Jeghers Syndrome

PJS มีการถ่ายทอดโรคแบบ autosomal dominant มีอุบัติการณ์ต่ำกว่า FAP และ HNPCC คือ ประมาณ 1 ใน 30,000 คนในประชากร พบทั้งในเพศชายและหญิง เป็นกลุ่มอาการที่มีลักษณะเฉพาะที่ให้การวินิจฉัยได้ง่ายคือผู้ป่วยมี hyperpigmented macules บริเวณมือ เท้า รักแร้ ริมฝีปาก และภายใน oral mucosa ร่วมกับการมี polyposis ที่พบได้มากบริเวณลำไส้เล็ก แต่เดิมเชื่อว่าไม่มีความโน้มเอียงต่อการเกิดมะเร็งเพราะ polyps เป็น hamartomatous หรือ hyperplastic polyps แต่ปัจจุบันพบว่าผู้ป่วย PJS มีความเสี่ยงต่อมะเร็งทางเดินอาหาร ตับอ่อน เต้านม รังไข่ ปากมดลูก ปอด และอื่นๆด้วย ในระบบทางเดินอาหารพบว่าอาจพบ adenomatous polyps ได้บ้าง ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องได้รับการตรวจติดตามอย่างต่อเนื่องเหมือนกับ polyposis syndrome อื่นๆ ขณะนี้ยังไม่ทราบถึงความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งที่แน่ชัดว่ามากน้อยเพียงใด

ลักษณะทางคลินิก

PJS มีลักษณะที่เป็นเอกลักษณ์ของโรคดังนี้

1. Mucocutaneous melanin pigmentation พบที่รอบปาก มือเท้า และรักแร้
2. Intestinal polyposis เป็น hamartomatous polyps ที่มีลักษณะเฉพาะคือ พบ smooth muscle cell core ที่มีลักษณะเหมือนต้นไม้ที่ทอดยาวลงไปถึงชั้น lamina propria ผู้ป่วยจะมีอาการได้หลายอย่าง ได้แก่ ลำไส้อุดตัน ลำไส้กลืนกัน ซีด ปวดท้องเรื้อรัง หรืออาการที่เกิดจากการเป็นมะเร็ง
3. มีความเสี่ยงต่อเนื้องอกหลายชนิด ได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่, มะเร็งตับอ่อน, ovarian sex cord tumor, granulosa cell tumor, Sertoli cell tumor และมะเร็งเต้านม

การตรวจพบเพียง mucocutaneous finding ไม่สามารถสรุปว่าเป็นโรคนี้ จำเป็นต้องตรวจหา polyposis ด้วยเสมอ จึงจะให้การวินิจฉัยได้อย่างแม่นยำ ในกรณีที่มี polyps จำนวนน้อย การตรวจทางพยาธิวิทยาพบลักษณะเฉพาะดังกล่าวจะช่วยในการยืนยันการวินิจฉัยโรค

พันธุศาสตร์ของ PJS

PJS เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนเดี่ยว ในปัจจุบันมียีนที่ทราบแล้วว่าเป็นยีนก่อโรค 1 ตำแหน่งคือ *LKB1 (STK11)* บนแขนข้างสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 19 ซึ่งพบว่าทำหน้าที่เป็นรหัสสำหรับโปรตีนที่เป็น serine/threonine kinase เชื่อว่าควบคุมการเติบโตของเซลล์ การกลายพันธุ์ที่พบบ่อยเป็นชนิดที่ทำให้โปรตีนมีขนาดสั้นลงและทำหน้าที่ไม่ได้ สามารถตรวจพบการกลายพันธุ์ได้โดยวิธี protein truncation testing ผู้ป่วย PJS ร้อยละ 60 จะตรวจพบว่ามีการกลายพันธุ์ของยีน *LKB1/STK11* ได้

การรักษา

กระทำโดยการผ่าตัดรักษาภาวะแทรกซ้อนตามความจำเป็น ไม่มีความจำเป็นต้องทำ colectomy ในผู้ที่ยังไม่มีอาการใดๆ เพราะโอกาสเกิดมะเร็งไม่สูงมากเหมือนกลุ่มอาการอื่น การตรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอเพื่อแก้ไขภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็กมีความจำเป็นเช่นเดียวกับคำแนะนำเรื่อง bowel habit ที่สม่ำเสมอเพื่อลดอุบัติการณ์ของภาวะลำไส้อุดตัน ปัจจุบันไม่แนะนำให้ตรวจลำไส้ด้วยภาพรังสีอย่างสม่ำเสมอ และยังไม่มีหลักฐานว่าลดอัตราตาย แต่อาจพิจารณาทำรวมทั้งส่องกล้องลำไส้ใหญ่ในกรณีที่มีสมาชิกในครอบครัวเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ และควรตรวจอย่างสม่ำเสมอถ้าพบครอบครัวที่มีประวัติเป็นมะเร็งหลายคน

92 Common Problems in Geriatrics

วราลักษณ์ ศรีนนท์ประเสริฐ

บทนำ

ผู้สูงอายุเป็นประชากรกลุ่มที่เพิ่มจำนวนมากขึ้นอย่างรวดเร็วในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาและมีแนวโน้มจะเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆในอนาคตอันใกล้ ในปี พ.ศ. 2556 สัดส่วนผู้สูงอายุในประเทศไทยสูงถึงร้อยละ 15[1] และคาดการณ์ว่าจะเพิ่มเป็นร้อยละ 25 ในปี พ.ศ. 2576[2] นอกไปจากนั้นผู้สูงอายุมักมีโรคเรื้อรังหลายชนิดทำให้เป็นกลุ่มอายุที่มาโรงพยาบาลมากที่สุด ความท้าทายในการดูแลผู้สูงอายุนั้นนอกจากการที่ผู้สูงอายุมีโรคร่วมหลายอย่างแล้ว การวินิจฉัยแยกโรคก็มีความซับซ้อนกว่าวัยหนุ่มสาว มีภาวะบางอย่างที่พบได้เฉพาะในผู้สูงอายุซึ่งมีแนวการดูแลแตกต่างออกไป อายุรแพทย์จึงควรมีความเข้าใจและสามารถดูแลภาวะที่พบบ่อยในผู้สูงอายุได้อย่างเหมาะสมในบทนี้จะกล่าวถึงภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ ได้แก่ ภาวะหกล้ม ภาวะพร่องวิตามินดี และปัญหาการใช้ยาในผู้สูงอายุ

ภาวะหกล้มในผู้สูงอายุ (Falls in the Elderly)

เป็นปัญหาที่พบบ่อยในผู้สูงอายุ ข้อมูลในระดับชุมชนพบว่าร้อยละ 10-44 ของผู้สูงอายุเกิดหกล้มอย่างน้อย 1 ครั้งต่อปี[3-5] ผลกระทบที่เกิดจากภาวะหกล้ม ระยะสั้น คือ อาการบาดเจ็บซึ่งพบถึงร้อยละ 12 และผลระยะยาวคือ ผู้สูงอายุจะช่วยเหลือตนเองได้ลดลงจนต้องการคนดูแลอย่างต่อเนื่อง ซึ่งพบถึงร้อยละ 12[6]

สาเหตุ

สิ่งที่สำคัญของภาวะหกล้มในผู้สูงอายุ คือ การหกล้มมักมีสาเหตุ ซึ่งอาจต้องรักษาในขณะนั้นหรือต้องรักษาเพื่อป้องกันการเกิดหกล้มซ้ำในอนาคต สาเหตุที่ทำให้ผู้สูงอายุหกล้มมีหลายปัจจัย แบ่งออกเป็น เหตุจากปัจจัยเสี่ยงพื้นฐาน (predisposing factor) และจากปัจจัยที่เปลี่ยนแปลง (situational factor)[7]

ปัจจัยเสี่ยงพื้นฐาน (predisposing factor) แบ่งออกเป็นกลุ่มได้ดังนี้[8]

1. ความผิดปกติของประสาทสัมผัส (sensory input) เช่น การมองเห็นลดลง การทำงานของ vestibular system ที่เสื่อมลงจากอายุหรือจากผลของยา การเปลี่ยนแปลงในระบบ propioception เช่น peripheral neuropathy, diabetic neuropathy และ cervical spondylosis การเปลี่ยนแปลงต่างๆ เหล่านี้มีผลให้ผู้สูงอายุรับข้อมูลต่างๆ จากสิ่งแวดล้อมได้ไม่เต็มที่หรือเชื่องช้า ทำให้ร่างกายตอบสนองเพื่อปรับตัวรับการเปลี่ยนแปลงขณะเคลื่อนไหวได้ไม่รวดเร็วพอ ทำให้มีโอกาสหกล้มง่ายขึ้น

2. ความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง (central processing) มีโรคระบบประสาทส่วนกลางหลายโรคที่ส่งผลต่อการทรงตัว เช่น โรคพาร์กินสัน, โรคหลอดเลือดสมองตีบ, normal pressure hydrocephalus หรือภาวะที่ส่งผลต่อการรับรู้และการสั่งการ เช่น สมองเสื่อม สามารถทำให้ผู้สูงอายุมีโอกาสหกล้มได้ง่ายขึ้น

3. ความผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อ เช่น ข้ออักเสบ กล้ามเนื้ออ่อนแรง ความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับเท้าและเล็บ

4. Orthostatic hypotension เพิ่มความเสี่ยงต่อการหกล้มโดยส่งผลต่อ cerebral blood flow ผู้สูงอายุพบมีความชุกของ orthostatic hypotension ร้อยละ 18-28[9,10] โดยอาจเกิดจากหลายปัจจัย เช่น การเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอัตโนมัติ baroreceptor ทำงานลดลงตามอายุหรือเกิดจากโรคร่วม เช่น เบาหวาน โรคพาร์กินสัน และปัจจัยที่สำคัญอีกประการก็คือ ยา ได้แก่ ยาลดความดัน ยาขับปัสสาวะ ยาต้านซึมเศร้า

5. ยา สามารถทำให้หกล้มได้หลายกลไก เช่น มีผลต่อความจำ ทำให้เกิด orthostatic hypotension ทำให้เกิดการขาดน้ำและสารเกลือแร่ หรือมีผลต่อการทรงตัว ตัวอย่างยาที่มีความสัมพันธ์ภาวะหกล้มอย่างมีนัยสำคัญ[11] ได้แก่ ยาลดความดันโดยเฉพาะอย่างยิ่งยาขับปัสสาวะ ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท (psychotropic drugs) ยาต้านซึมเศร้า ยานอนหลับ ยากลุ่ม benzodiazepine และยาต้านโรคจิต

ปัจจัยที่เปลี่ยนแปลง (situational factors)[7] ได้แก่

1. การเจ็บป่วยเฉียบพลัน (acute illnesses) ภาวะ

หกล้มอาจเป็นอาการนำของการเจ็บป่วยเฉียบพลัน ซึ่งถือเป็น atypical presentation ในผู้สูงอายุได้ พบว่าร้อยละ 10 ของภาวะหกล้มในผู้สูงอายุเกิดจากการเจ็บป่วยปัจจุบันโดยอาจเป็นได้ตั้งแต่ การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ปอดอักเสบ น้ำท่วมปอด และการกำเริบของโรคหลอดลมโป่งพอง เป็นต้น นอกจากนี้ ยังมีโรคหรือภาวะอื่นที่ส่งผลต่อการหกล้มได้ เช่น ภาวะโลหิตจาง น้ำตาลในเลือดสูงหรือต่ำเกินไป ภาวะความผิดปกติของกรด ด่างในเลือด หรือระดับเกลือแร่ในเลือดผิดปกติ

2. โรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นสาเหตุของภาวะหกล้ม[12] ได้แก่ vasovagal syncope, carotid sinus syndrome, situational syncope, sick sinus syndrome, AV block, structural heart diseases เช่น aortic stenosis และ myocardial ischemia ภาวะต่างๆ เหล่านี้ จะทำให้เกิดการลดลงของ cerebral blood flow ทำให้ผู้ป่วยหกล้มได้

3. Drop attack เป็นภาวะที่ร่างกายมีการลดลงของ muscle tone โดยไม่หมดสติ[7] ซึ่งผู้สูงอายุอาจบรรยายว่า "เข่าพับไปเอง" อันเป็นอาการที่ทำให้หกล้ม เชื่อว่าส่วนหนึ่งอาจเกิดจาก mechanoreceptor ที่เสื่อมลงจากการมีข้ออักเสบเรื้อรัง ร่วมกับการมีกล้ามเนื้อที่อ่อนแรงลง

4. ภาวะแวดล้อมที่ไม่เหมาะสม (environmental hazards) พบว่าเป็นเหตุของภาวะหกล้มในผู้สูงอายุร้อยละ 25-45[13] โดยภาวะแวดล้อมที่ไม่เหมาะสมนั้นไม่ทำให้คนวัยอื่นหกล้มแต่ในผู้สูงอายุที่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นที่มีผลต่อการทรงตัวอยู่แล้วเกิดภาวะหกล้มได้ ได้แก่ การยกของหนัก ถือของสองมือ พื้นลื่น ยืนขาเดียวใส่กางเกง เป็นต้น

แนวทางการดูแล

ผู้สูงอายุที่มาด้วยภาวะหกล้ม การซักประวัติและตรวจร่างกายมีวัตถุประสงค์เบื้องต้นเพื่อหา situational factor เพื่อให้การรักษาที่เหมาะสม ในขณะเดียวกันก็ควรประเมินว่ามี predisposing factors ใดที่สามารถให้การแก้ไขเพื่อป้องกันการหกล้มซ้ำครั้งต่อไป

นอกเหนือไปจากการให้การรักษาปัจจัยต่างๆ ที่ตรวจพบจากการประเมินข้างต้นแล้ว ยังมีการรักษาที่แนะนำในแนวเวชปฏิบัติ (clinical practice guidelines, CPG) ทั้งของไทย[14] และระดับสากล[15-17] ซึ่งใน CPG ดังกล่าวนั้น อาจมีข้อแนะนำแตกต่างกันบ้าง แต่โดยสรุปแล้ว สิ่งที่มีประโยชน์ในการป้องกันการหกล้มซ้ำในผู้สูงอายุได้แก่

1. การประเมินรอบด้าน เพื่อมองหา predisposing และ situational factor ที่แก้ไขได้ แล้วให้การแก้ไขตามความเหมาะสม

2. การเยี่ยมบ้าน โดยผู้มีความชำนาญ แล้วให้คำแนะนำการปรับแก้สิ่งแวดล้อมที่เสี่ยงต่อการหกล้ม

3. การออกกำลังกายเพื่อเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ และเพิ่มการทรงตัว

4. การปรับลดยาที่ไม่เหมาะสม ได้แก่ ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทกลาง ยานอนหลับ

5. การให้วิตามินดี สำหรับคำแนะนำข้อนี้ มีความเห็นแตกต่างกันในแต่ละ CPG โดยข้อที่สรุปเหมือนกันคือผู้ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะวิตามินดีต่ำควรได้รับเสริมวิตามินดี ในขณะที่การแนะนำให้เสริมวิตามินดีแก่ผู้สูงอายุทุกคน บาง CPG[16] แนะนำให้ให้วิตามินดีในผู้สูงอายุทุกคนที่มีความเสี่ยงต่อการหกล้ม ซึ่งหมายถึงผู้ที่เคยหกล้มมาก่อนหรือผู้ที่มีหลักฐานว่ามีการทรงตัวไม่ดี

ภาวะพร่องวิตามินดีในผู้สูงอายุ (Vitamin D Insufficiency in the Elderly)

วิตามินดีเป็นฮอร์โมนซึ่งร่างกายมนุษย์สังเคราะห์ได้จาก 7-dehydrocholesterol ที่ผิวหนังโดยการกระตุ้นของรังสีอัลตราไวโอเลตและได้รับเพิ่มเติมจากอาหาร ผู้สูงอายุเป็นกลุ่มเสี่ยงสำคัญของภาวะพร่องวิตามินดี เนื่องจากประสิทธิภาพในการสังเคราะห์วิตามินดีที่ผิวหนังและการดูดซึมวิตามินดีจากลำไส้ลดลงตามอายุ[18]

การประเมินความเพียงพอของวิตามินดีในร่างกายนั้น วิธีที่ถือเป็นมาตรฐานในปัจจุบัน คือ การตรวจระดับ 25-hydroxyvitamin D ในซีรั่ม[18] ซึ่งค่าจุดตัดในการวินิจฉัยยังมีข้อถกเถียงพอสมควร[18-20] อย่างไรก็ตามมีข้อตกลงที่ตรงกันในระดับหนึ่งคือ ภาวะขาดวิตามินดี (vitamin D deficiency) ถือเอาเกณฑ์ 25-hydroxyvitamin D ในซีรั่ม < 10 นก./มล. ในขณะที่ภาวะพร่องวิตามินดี (vitamin D insufficiency) อาจมีเกณฑ์ที่แตกต่างกันบ้าง ค่าที่แนะนำอยู่ในช่วง 20-30 นก./มล.

เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่าภาวะขาดวิตามินดีมีผลให้เกิดกล้ามเนื้ออ่อนแรง ปวดกระดูก และกระดูกหักได้ง่าย แต่ในระยะหลังมีการศึกษาอย่างกว้างขวางว่าภาวะพร่องวิตามินดีนั้นมีผลเสียต่อสุขภาพด้านอื่นๆ นอกจากกระดูกและกล้ามเนื้อ อย่างไรก็ตามผลในด้านอื่นๆ นั้นยังไม่ชัดเจนมาก[19,20]

ความชุกของภาวะพร่องวิตามินดีในประเทศไทยมีการศึกษาหลายชิ้น[21-25] พบว่าภาวะพร่องวิตามินดีใน

ตารางที่ 92.1 ความชุกของภาวะพร่องวิตามินดีในประชากรไทย

การศึกษา	ระดับ 25(OH)D ที่ใช้ในการวินิจฉัย	อายุเฉลี่ย	ลักษณะประชากร	ความชุก (ร้อยละ)
Lim และคณะ[21]	< 35 นก./มล.	50	หญิงหมดประจำเดือน	60
Soontrapa และคณะ[22]	< 35 นก./มล.	72	หญิงสูงอายุในชุมชน	17
Soontrapa และคณะ[23]	< 40 นก./มล.	71	ชายสูงอายุในชุมชน	48
Chailurkit และคณะ[24]	< 30 นก./มล.	40	ประชากรในชุมชน	45
	< 20 นก./มล.	40	ประชากรในชุมชน	6
Kruavit และคณะ[25]	< 28 นก./มล.	75	ผู้สูงอายุในสถานพักคนชรา	39

ประเทศไทยจัดอยู่ในเกณฑ์ค่อนข้างสูง (**ตารางที่ 92.1**)

ในเวชปฏิบัติทั่วไปแพทย์มีการให้วิตามินดีร่วมกับแคลเซียมแก่ผู้สูงอายุในแง่การป้องกันและรักษากระดูกพรุนซึ่งถือเป็นแนวปฏิบัติกันมาหลายปี แต่ด้วยหลักฐานเชิงประจักษ์นั้น ในระยะ 4-5 ปีที่ผ่านมาประโยชน์ของการให้วิตามินดีและแคลเซียมเป็นที่วิจารณ์กันพอสมควร เพราะเริ่มมีข้อมูลที่บ่งบอกว่าการให้แคลเซียมอาจเพิ่มcardiovascular event[26] จึงได้มีการวิเคราะห์เพิ่มเติม[27,28] ซึ่งได้ผลไปในทางเดียวกัน US Preventive Services Task Force สรุปว่าในปัจจุบันข้อมูลยังไม่เพียงพอถึงโทษและประโยชน์ของการให้แคลเซียมและวิตามินดีในการป้องกันกระดูกหักจากภาวะกระดูกพรุน[29]

แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาเกี่ยวกับการให้วิตามินดีในผู้สูงอายุเพื่อป้องกันการหกล้มอยู่ค่อนข้างมาก มีหลักฐานพอสมควรที่บ่งชี้ว่าการให้วิตามินดีอาจได้ประโยชน์ในผู้สูงอายุบางกลุ่ม มี meta-analysis ในเรื่องนี้หลายชิ้น[30-36] meta-analysis ในระยะแรก[33,34] ระบุว่าข้อมูลยังไม่เพียงพอ แต่มีการศึกษาในระยะหลังอีกหลายชิ้น[30-32,35,36] ซึ่งพบว่าการให้วิตามินดีน่าจะมีประโยชน์ โดยที่รายละเอียดในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกันไปบ้าง หากพิจารณาเฉพาะการศึกษาล่าสุด 3 ชิ้น[16,30,36,37] ที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ พบว่าการศึกษาของ USPSTF[16,36] และ meta-analysis ของ Gillespie และคณะ[37] มีเกณฑ์การเลือกใกล้เคียงกัน คือ ดูผลของการให้วิตามินดีในผู้สูงอายุในชุมชน ข้อแตกต่างของ 2 การศึกษานี้คือ การรวมการศึกษาในปี พ.ศ. 2553[38] โดย Sanders และคณะซึ่งพบว่าการให้วิตามินดี 500,000 ยูนิตปีละครั้งในผู้ป่วยสูงอายุหญิง 2,200 คน เพิ่มความเสี่ยงของภาวะหกล้มและกระดูกหัก ซึ่งการศึกษานี้ไม่ได้อยู่ในบทวิเคราะห์ของ USPSTF[36] แต่ USPSTF[16] กล่าวถึงการศึกษาของ Sanders ไว้ว่าเป็นเป็นการศึกษาที่ได้ผลแตกต่างจากการศึกษาอื่น (outlier) จึงไม่ได้รวบรวมการศึกษานี้เข้าในการวิเคราะห์ขั้นสุดท้าย แต่ก็กล่าวอ้างว่าแม้รวมการศึกษาของ Sanders เข้าไปด้วยก็ยังคงพบว่าการให้วิตามินดีมีประโยชน์ในการลดภาวะหกล้ม[16] และนอกจากนั้น การศึกษาของ Gillespie และคณะ ไม่ได้รวมการให้อนุพันธ์ของวิตามินดีในขณะที่ USPSTF วิเคราะห์ทั้งหมดซึ่งการให้อนุพันธ์ของวิตามินดี[39,40] พบว่าลดการหกล้มได้มากกว่า โดยสรุปจึงทำให้ผลลัพธ์รวมของ USPSTF จึงเห็นประโยชน์ของวิตามินดีในขณะที่การศึกษาของ Gillespie ไม่เห็นประโยชน์ ในขณะที่การศึกษาของ Murad และคณะ[30] ซึ่งดูผลของวิตามินดีในการป้องกันการหกล้มในผู้สูงอายุโดยรวมการศึกษาที่ทำในสถานดูแลผู้สูงอายุการศึกษาที่ให้อนุพันธ์ของวิตามินดีรวมไปด้วย การศึกษานี้สรุปว่า การให้วิตามินดีสามารถลดการหกล้มในผู้สูงอายุได้เช่นกัน

มีการศึกษาล่าสุดในปี พ.ศ. 2557[41] รวบรวมการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับวิตามินดี โดยดูระดับของวิตามินดีในเลือดกับความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากเหตุต่างๆ พบว่าผู้ที่มีระดับวิตามินดีในเลือดต่ำมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากเหตุต่างๆ เพิ่มขึ้น และพบว่าการให้วิตามินดีทดแทนในรูปแบบของวิตามินดี 3 เทียบกับการไม่ให้ช่วยลดอัตราตายในผู้สูงอายุลงได้

ดังนั้นดูเหมือนว่าการให้วิตามินดีในผู้สูงอายุนั้นน่าจะได้ประโยชน์ในการลดภาวะหกล้ม และอาจมีผลลดอัตราตายได้ ผู้ที่ได้ประโยชน์ชัดเจนน่าจะเป็นผู้ที่มีภาวะพร่องวิตามินดี การให้วิตามินดีควรให้ในระดับที่พอดีไม่ควร < 800 ยูนิตต่อวันแต่ก็ไม่ควรมากเกินไปเพราะเริ่มมีผู้สังเกตว่าการให้วิตามินดีในขนาดที่สูงเกินไปอาจเกิดผลเสียมากกว่าผลดี[42] โดยเฉพาะถ้าให้สูงมากๆ เช่น

>100,000 ยูนิตต่อครั้ง ดังนั้นการให้วิตามินดีในขนาดที่พอเหมาะในผู้สูงอายุไทยโดยเฉพาะผู้ที่มีปัญหาเรื่องภาวะหกล้ม โดยการให้เป็นวิตามินดีที่ได้จากธรรมชาติ (natural vitamin D) ซึ่งมีราคาไม่แพงก็น่าจะได้ประโยชน์

การใช้ยาที่อาจไม่เหมาะสมในผู้สูงอายุ (Potentially Inappropriate Medications in Elderly)

ผู้สูงอายุต้องใช้ยาบ่อยและได้รับการสั่งยาในสัดส่วนสูงสุดเมื่อเทียบกับกลุ่มอายุอื่น ด้วยจำนวนยาที่ได้รับร่วมกับการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ทำให้ผู้สูงอายุเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา[43] เกณฑ์ที่ใช้พิจารณาว่ายาใดที่เหมาะสมหรือไม่นั้นมีการกำหนดออกมาเป็นระยะ และในปี พ.ศ. 2555 American Geriatric Society ได้สืบค้นข้อมูลอย่างเป็นระบบเพื่อปรับปรุงคำแนะนำที่ระบุว่ายาตัวใดที่เป็นยาที่อาจไม่เหมาะสม (potentially inappropriate) และควรหลีกเลี่ยงในผู้สูงอายุ[44] มีการแบ่งกลุ่มยาที่ควรหลีกเลี่ยงเป็น 3 กลุ่ม คือ

1. ยาที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยสูงอายุส่วนใหญ่
2. ยาที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้สูงอายุบางกลุ่มโรค
3. ยาที่ควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้สูงอายุ

โดยในบทความนี้ จะพูดถึงยาในกลุ่มแรก คือ ยาที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้สูงอายุส่วนใหญ่เท่านั้น ซึ่งยังสามารถแบ่งเป็นกลุ่มได้อีกคือ

- ยา anticholinergics
- ยาแก้ปวด
- ยาที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง
- ยาโรคหัวใจและหลอดเลือด
- ยาโรคต่อมไร้ท่อ

1. ยากลุ่ม anticholinergic เป็นยาใช้บ่อยในผู้สูงอายุแต่แพทย์มักไม่ค่อยตระหนักว่าเป็นยาในกลุ่มนี้ซึ่งมีโอกาสก่อผลข้างคียงในผู้สูงอายุได้บ่อยกว่าหนุ่มสาวโดยเฉพาะอาการทางสมอง เหตุผลหลักเกิดจากผู้สูงอายุมีการหลั่งสาร cholinergic ในระบบประสาทลดลงตามอายุ ทำให้ผู้สูงอายุโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ที่มีโรคพาร์กินสันหรือความจำเสื่อมอยู่ก่อน มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงได้บ่อยมากขึ้น

ผลข้างเคียงที่พบได้จากยา anticholinergic ในระบบประสาทกลาง ได้แก่ อาการกระสับกระส่าย วุ่นวาย สับสน เกิดภาพหลอน มีอาการสั่น ชัก ซึม และโคม่าได้ ส่วนอาการนอกระบบประสาทกลาง ได้แก่ หัวใจเต้นเร็ว ความดันสูง ม่านตาขยาย หน้าแดง ปากแห้ง มีไข้ ท้องผูก และปัสสาวะไม่ออก ปัญหาที่มองดูคล้ายเป็นปัญหาเล็กน้อย เช่น ปากแห้ง ท้องผูก อาจก่อให้เกิดปัญหาที่ค่อนข้างมากในผู้สูงอายุได้ เพราะผู้สูงอายุที่ปากแห้ง อาจมีปัญหาต่อการพูด การเคี้ยว การกลืน และความอยากอาหารได้ ตัวอย่างยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic ที่ผู้สูงอายุได้รับบ่อยๆ[45] แสดงดัง **ตารางที่ 92.2**

จากตารางจะเห็นได้ว่าเป็นยาที่ใช้บ่อยในผู้สูงอายุ แต่อาจไม่ได้มีผลข้างเคียงทุกคน ซึ่งยากลุ่มที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้สูงอายุก็จะมีลักษณะเช่นนี้ คือ จัดเป็นยาที่มีความเสี่ยงสูงแต่ไม่ได้เกิดผลข้างเคียงกับทุกคน จะเกิดในคนที่มีความเสี่ยง ซึ่งโดยทั่วไป มักเป็นคนที่มีพยาธิสภาพในอวัยวะนั้นๆ อยู่แล้ว ดังนั้นเมื่อพบผู้สูงอายุที่กินยากลุ่ม anticholinergic แต่ยังไม่เกิดผลข้างเคียง และพบว่ายาที่ผู้ป่วยกินมีหลายตัวที่มีฤทธิ์ anticholinergic แพทย์ควรพิจารณาว่าสามารถเลี่ยงไปใช้ยาตัวอื่น หรือกลุ่มใกล้เคียงกัน ที่มีฤทธิ์ anticholinergic น้อยกว่าได้หรือไม่ เพื่อป้องกันการเกิดผลข้างเคียงในอนาคต และหากพบผู้สูงอายุที่มีอาการอันเกิดจากผลข้างเคียงของยากลุ่มนี้แพทย์คงต้องหยุดยาให้ผู้ป่วยแล้วให้การรักษาด้วยวิธีอื่นต่อไป

2. ยาแก้ปวด ยาแก้ปวดที่ต้องระมัดระวังในผู้สูงอายุ คือ ยาในกลุ่ม opioid โดยตัวที่สำคัญ คือ Pethidine และ Tramadol เพราะก่อให้เกิดผลข้างเคียงได้บ่อย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง อาการสับสนเฉียบพลัน (delirium) และยาในกลุ่มคลายกล้ามเนื้อซึ่งมีฤทธิ์ anticholinergic (**ตารางที่ 92.2**) นอกจากนั้น ยาในกลุ่ม NSAID ก็ต้องระมัดระวังการใช้ในผู้สูงอายุ เพราะโอกาสเกิดผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารและไตสูงกว่าวัยหนุ่มสาว ดังนั้นแนะนำว่าควรหลีกเลี่ยงการให้ยา NSAID ต่อเนื่องระยะยาวในผู้สูงอายุ

3. ยาที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ยากลุ่มนี้มีสิ่งที่ควรระวังคือ ยามีโอกาสเกิดผลข้างเคียงทางระบบประสาทส่วนกลางได้ง่ายขึ้นในผู้สูงอายุทำให้เกิดอาการง่วงซึม สับสน ได้บ่อยขึ้น ได้แก่ ยาต้านซึมเศร้า โดยเฉพาะ tricyclic antidepressant ยาต้านโรคจิต (antipsychotic) และยานอนหลับทั้งกลุ่ม benzodiazepine และกลุ่มอื่นๆ ซึ่งนอกจากจะเพิ่มอาการทางระบบประสาทแล้ว ยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการหกล้มอีกด้วย

4. ยาโรคหัวใจและหลอดเลือด มียาบางตัวมีหลักฐานค่อนข้างชัดเจนว่าผู้สูงอายุโดยเฉพาะที่อายุ > 75 ปี ขึ้นไป จะมีผลข้างเคียง ได้แก่ disopyramide, dronedarone,

ตารางที่ 92.2 ยาที่มียาที่มีฤทธิ์ anticholinergic ที่พบได้บ่อย (ปรับปรุงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 44,45)

กลุ่มยา	ตัวอย่างยา
Antidepressant	Cyclic antidepressants (amitriptyline, imipramine)
Antiarrhythmics	Quinidine, disopyramide
Antiemetic/vertigo/motion sickness	Dimenhydrinate, meclizine, promethazine, prochlorperazine, scopolamine
Antihistamine	Brompheniramine, chlorpheniramine, diphenhydramine, hydroxyzine, cyproheptadine
Antipsychotic, atypical	Clozapine, olanzapine, quetiapine
Antipsychotic, typical	Chlorpromazine, thioridazine
Bronchodilators	Ipratropium bromide
Gastrointestinal antispasmotic	Clidinium bromide, hyoscyamine, propantheline, methscopolamine bromide,
Mydriatic/cycloplegics	Atropine, cyclopentolate
Overactive bladder	Oxybutynin, propantheline, tolterodine, trospium
Parkinson's disease	Benztropine, biperiden, procyclidine, trihexyphenidyl
Skeletal muscle relaxant	Tolperisone (mydocalm), orphenadrine (norgesic), carisoprodol, chlorzoxazone, cyclobenzaprine, methocarbamol

digoxin > 0.125 มก./วัน, immediate-released nifedipine และ spironolactone > 25 มก./วัน

5. ยาโรคต่อมไร้ท่อ ยาในกลุ่มฮอร์โมนไม่ค่อยมีข้อบ่งชี้ในผู้สูงอายุและข้อมูลส่วนใหญ่บ่งชี้ว่าน่าจะเกิดผลเสียมากกว่าผลดี โดยเฉพาะอย่างยิ่งฮอร์โมนเพศชาย จะเพิ่มการเกิด cardiovascular event หรือฮอร์โมนเพศหญิงอย่างเอสโตรเจนก็เกิดผลเสียต่อหลายระบบของร่างกาย Megestrol เคยมีการศึกษาเกี่ยวกับการเพิ่มน้ำหนักในผู้สูงอายุ ก็เพิ่มได้แต่ไขมันซึ่งไม่เกิดประโยชน์

โดยสรุปจะเห็นว่ามียาหลายกลุ่มที่มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงในผู้สูงอายุมากกว่าปกติ ยาหลายชนิดเป็นยาที่หลีกเลี่ยงได้หรือมีทางเลือกรักษาอื่น เช่น การรักษาโดยไม่ใช้ยา แพทย์ที่ดูแลผู้สูงอายุจึงควรสั่งยาในกลุ่มดังกล่าวอย่างระมัดระวัง เลือกใช้เมื่อจำเป็นเท่านั้น หากต้องใช้ก็ต้องติดตามอย่างใกล้ชิด ให้คำแนะนำผู้ป่วยและญาติเกี่ยวกับผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และรีบหยุดยาหากเกิดผลข้างเคียงขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Institute for Population and Social Research MU. Estimated Population at Midyear 2013 Mahidol Population Gaze2013.
2. The Committee of Compilation of the Situation of the Thai Elderly. Information on older persons. The Situation of the Thai Elderly in the Year 2006:1-15.
3. Assantachai P, Chatthanawaree W, Thamlikitkul V, Praditsuwan R, Pisalsarakij D. Strategy to prevent falls in the Thai elderly: a controlled study integrated health research program for the Thai elderly. J Med Assoc Thai 2002;85:215-22.
4. Assantachai P, Praditsuwan R, Chatthanawaree W, Pisalsarakij D, Thamlikitkul V. Risk factors for falls in the Thai elderly in an urban community. J Med Assoc Thai 2003;86:124-30.
5. วิชัย เอกพลากร. การสำรวจสุขภาพประชากรไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 4 พ.ศ. 2551-2. ใน: สำนักงานสำรวจสุขภาพประชาชนไทย, ed. กรุงเทพมหานคร: บริษัทเดอะกราฟิโก ซิสเต็มส์ จำกัด; 2552.
6. Tinetti M, Williams C. Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home. N Engl J Med 1997;337:1279-84.
7. Thomas D, Edelberg H, Tinetti M. Falls. In: Cassel CK ea, ed. Geriatric Medicine : an evidence based approach. 4th ed. New York: Springer; 2003:979-94.
8. Soriano TA, DeCherrie LV, Thomas DC. Falls in the community-dwelling older adult: a review for primary-care providers. Clin Interv Aging 2007;2:545-54.
9. van Hateren KJ, Kleefstra N, Blanker MH, et al. Orthostatic hypotension, diabetes, and falling in older patients: a cross-sectional study. Br J Gen Pract 2012;62:e696-702.
10. Xin W, Lin Z, Li X. Orthostatic hypotension and the risk of congestive heart failure: a meta-analysis of prospective cohort studies. PloS one 2013;8:e63169.
11. Huang A, Mallet L, Rochefort C, Eguale T, Buckeridge D, Tamblyn R. Medication-Related Falls in the Elderly Causative Factors and Preventive Strategies. Drugs Aging 2012;29:359-

76.
12. Carey B, Potter J. Cardiovascular causes of falls.. Age Ageing 2001;30:19-24.
13. Rubenstein LZ, Josephson KR. The epidemiology of falls and syncope. Clin Geriatr Med 2002;18:141-58.
14. สถาบันเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ กรมการแพทย์. แนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันประเมินภาวะหกล้มในผู้สูงอายุ กรุงเทพมหานคร: บริษัทซีจีทูล จำกัด 2551.
15. National Institute for Health and Care Excellence. NICE clincal guidline 161, Falls: Assessment and prevention of falls in older people. Manchester: National Institute for Health and Care Excellence; 2013.
16. Moyer VA. Prevention of Falls in Community-Dwelling Older Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2012;157:197-204.
17. Panel on Prevention of Falls in Older Persons AGS, British Geriatrics S. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society Clinical Practice Guideline for Prevention of Falls in Older Persons. J Am Geriatr Soc 2011; 59:148-57.
18. Bringhurst FR DM, Krane SM, Kronenberg HM. Disorders of bone and calcium metabolism. In: Jameson JL, ed. Harrison's Endocrinology. 2nd ed. New York: Mc Graw Hill Companies, Inc.; 2010:388-410.
19. Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. N Engl J Med 2011; 364:248-54.
20. Holick MF. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med 2007; 357:266-81.
21. Lim SK, Kung AW, Sompongse S, Soontrapa S, Tsai KS. Vitamin D inadequacy in postmenopausal women in Eastern Asia. Curr Med Res Opin. 2008;24:99-106.
22. Soontrapa S, Soontrapa S, Boonsiri P, Khampitak T. The prevalence of hypovitaminosis D in the elderly women living in the rural area of Khon Kaen Province, Thailand. J Med Assoc Thai 2009;92 Suppl5:S21-5.
23. Soontrapa S, Soontrapa S, Chaikitpinyo S. Prevalence of vitamin D insufficiency among the elderly males living in the urban areas of Khon Kaen Province in the northeast of Thailand. J Med Assoc Thai 2011;94 Suppl 5:S59-62.
24. Chailurkit LO, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. Regional variation and determinants of vitamin D status in sunshine-abundant Thailand. BMC public health 2011;11:853.
25. Kruavit A, Chailurkit LO, Thakkinstian A, Sriphrapradang C, Rajatanavin R. Prevalence of vitamin D insufficiency and low bone mineral density in elderly Thai nursing home residents. BMC geriatrics 2012;12:49.
26. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. BMJ 2008;336:262-6.
27. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ 2010;341:c3691.
28. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. BMJ 2011;342:d2040.
29. Moyer VA. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2013;158:691-6.
30. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:2997-3006.
31. Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc 2010;58:1299-310.
32. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA 2004; 291: 1999-2006.
33. Latham NK, Anderson CS, Reid IR. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical performance, and falls in older persons: a systematic review. J Am Geriatr Soc 2003;51: 1219-26.
34. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. QJM 2007;100:185-92.
35. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;339:b3692.
36. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2010;153:815-25.
37. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database Syst Rev 2012;9:CD007146.
38. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA 2010;303:1815-22.
39. Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR, Sherman SS. Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss. J Clin Endocrinol Metab 2001;86: 3618-28.

40. Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, et al. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. J Am Geriatr Soc 2004;52:230-6.

41. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. BMJ 2014;348:g1903.

42. Sanders K, Nicholson G, Ebeling P. Is High Dose Vitamin D Harmful? Calcif Tissue Int 2013;92:191-206.

43. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. Pharmacol Rev 2004;56:163-84.

44. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012;60:616-31.

45. Hayes BD, Klein-Schwartz W, Barrueto F, Jr. Polypharmacy and the geriatric patient. Clin Geriatr Med 2007;23:371-90, vii.

93 Nutritional Requirement in Renal, Hepatic, and Pulmonary Diseases

พรพจน์ เปรมโยธิน

บทนำ

การเจ็บป่วยเฉียบพลันด้วยโรคและภาวะต่างๆ รวมไปถึงการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับนั้น ส่งผลกระทบโดยตรงต่อเมตาบอลิซึมและความต้องการทางโภชนาการของผู้ป่วย อันประกอบไปด้วยความต้องการพลังงาน โปรตีน สารน้ำ วิตามิน อิเล็กโตรไลต์ และแร่ธาตุ (trace element) บทความนี้มีจุดประสงค์เพื่อสรุปเนื้อหาสำคัญที่เกี่ยวข้องกับความต้องการทางโภชนาการในโรคที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยอายุรศาสตร์ ได้แก่ โรคไต โรคตับ และโรคปอด สาระสำคัญของเนื้อหาได้สรุปไว้ใน **ตารางที่ 93.1-93.3** โดยมีประเด็นที่สำคัญดังนี้

ความต้องการทางโภชนาการของผู้ป่วยทั่วไปที่มีการเจ็บป่วยเฉียบพลัน

1. ความต้องการพลังงานของผู้ป่วยสามารถวัดได้โดยตรงโดยใช้ indirect calorimetry ถ้าไม่สามารถวัดได้ อาจใช้การคำนวณง่ายๆ (simplistic calculation) ตามน้ำหนักตัว คือ 25-35 กิโลแคลอรี/กก./วัน โดยมีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย ขึ้นกับความรุนแรงของโรค เพศ อายุ และกิจกรรมทางกาย[1]

2. ความต้องการโปรตีน 0.8-1.5 กรัม/กก./วัน ในผู้ป่วยทั่วไป และ 1.2-2.0 กรัม/กก./วันในผู้ป่วยวิกฤติ[1]

3. ความต้องการสารน้ำ 30-35 มล./กก./วัน โดยต้องคำนึงถึงปริมาณสารน้ำที่ผู้ป่วยสูญเสียต่อเนื่อง และปริมาณสารน้ำที่ผู้ป่วยได้รับจากยาและสารน้ำอื่นๆ ด้วย

4. ความต้องการวิตามิน อิเล็กโตรไลต์ และแร่ธาตุ ตามปริมาณที่แนะนำต่อวัน (daily reference intake, DRI)

5. เมื่อสามารถทำได้ ควรให้โภชนบำบัดด้วยอาหารเสริมทางปาก (oral nutritional supplement, ONS) หรือให้ enteral nutrition (EN) ก่อนที่จะพิจารณาให้ parenteral nutrition (PN) เสมอ

โภชนาการในผู้ป่วยโรคไต

1. ผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน ปริมาณพลังงานและโปรตีนที่ผู้ป่วยควรได้รับขึ้นอยู่กับความรุนแรงของการเจ็บป่วย ได้แก่ ผู้ป่วยมีภาวะเผาผลาญสูง (hypercatabolic state) หรือไม่ และขึ้นอยู่กับการบำบัดแทนไตที่ผู้ป่วยได้รับ[2-5] โดยมีรายละเอียดดังแสดงใน **ตารางที่ 93.1** ไม่แนะนำให้จำกัดโปรตีนเพื่อชะลอหรือหลีกเลี่ยงการบำบัดแทนไต (renal replacement therapy)[6,7]

2. ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 4 ที่มี GFR < 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม. การจำกัดโปรตีนที่ 0.6-0.8 กรัม/กก./วัน อาจมีประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของไต โดยผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำอย่างใกล้ชิดเพื่อป้องกันการเกิดภาวะทุพโภชนาการในขณะที่มีการจำกัดโปรตีน[8]

3. ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีการเจ็บป่วยเฉียบพลัน ควรให้การดูแลเช่นเดียวกับผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน[3] โดยให้ปริมาณพลังงานและโปรตีนตามความรุนแรงของโรคและการบำบัดแทนไตที่ผู้ป่วยได้รับ ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มี GFR < 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม. อาจพิจารณาเริ่มการจำกัดโปรตีนเมื่อผู้ป่วยหายจากการเจ็บป่วยเฉียบพลันแล้ว

4. ผู้ป่วยโรคไตที่รับประทานอาหารเองได้ไม่เพียงพอและต้องได้รับ ONS หรือ EN โดยทั่วไปแล้วอาจใช้อาหารทางการแพทย์สูตรปกติได้[3] ทั้งนี้ขึ้นกับความต้องการทางโภชนาการของผู้ป่วย ส่วนอาหารทางการแพทย์สูตรจำเพาะโรคสำหรับผู้ป่วยโรคไตที่มีจำหน่ายในประเทศไทย คือ Nepro® มีความเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยไตวายที่ต้องจำกัดอิเล็กโตรไลต์ ได้แก่ โปแตสเซียมและฟอสฟอรัส นอกจากนี้ยังมีข้อดีคือ มีพลังงานสูงต่อหน่วยบริโภค (2 กิโลแคลอรี/กก. หรือ 200 มล. ให้พลังงาน 400 กิโลแคลอรี) อย่างไรก็ตาม สูตรอาหารนี้มีปริมาณโปรตีนสูง ทำให้ไม่เหมาะกับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 4 ที่ต้องการจำกัดโปรตีนที่ 0.6-0.8 กรัม/กก./วัน และมีออสโมลาริตีที่สูงซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการท้องเสียได้[9]

โภชนาการในผู้ป่วยโรคตับ

1. เมื่อผู้ป่วยโรคตับแข็งไม่ได้รับอาหาร จะเกิดการสลายโปรตีนจากกล้ามเนื้อลายเพื่อนำไปสร้างเป็นกลูโคสอย่างรวดเร็ว[10,11] ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวลดลงและมีผลลัพธ์ในการรักษาที่ไม่ดี ด้วยสาเหตุนี้จึงแนะนำให้

ตารางที่ 93.1 ความต้องการทางโภชนาการในผู้ป่วยโรคไต

โรคและภาวะ	พลังงาน (กิโลแคลอรี/กก./วัน)	โปรตีน (กรัม/กก./วัน)	คาร์โบไฮเดรตและไขมัน	สารน้ำ อิเล็กโตรไลต์ วิตามินและแร่ธาตุ	คำแนะนำอื่นๆ
ผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน[2-5,7,9] (ในการคำนวณให้ใช้น้ำหนักเดิม)	20-30	-ไม่ได้รับ RRT และไม่มี hypercatabolic state: 0.8-1.0 -HD หรือมี hypercatabolic state: 1.5-2.0 -CRRT: 1.8-2.5	ระวังภาวะน้ำตาลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง	-จำกัดโซเดียม < 2.3 กรัม/วัน -ปริมาณโปแตสเซียมและฟอสฟอรัสขึ้นกับระดับในเลือด -ปริมาณสารน้ำขึ้นกับความต้องการของผู้ป่วย -ในผู้ป่วยที่ได้รับ RRT พิจารณาให้วิตามินที่ละลายในน้ำทดแทน ได้แก่ ไทอามีน โฟเลต วิตามินบี 6 และวิตามินซี และอาจพิจารณาให้สังกะสีและซีลีเนียมร่วมด้วย -ระวังการสะสมและเกิดพิษของวิตามินเอ -ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง การให้วิตามินดีหรืออนุพันธ์เป็นไปตามคำแนะนำของ KDIGO[8]	-ไม่แนะนำให้จำกัดโปรตีนเพื่อชะลอหรือหลีกเลี่ยงการบำบัดแทนไต -ผู้ป่วยจะมีการสูญเสียกรดอะมิโนขณะได้รับการบำบัดแทนไต ซึ่งอาจมากถึง 10-15 กรัม/วันใน CRRT
ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังอาการคงที่[2-5,8]	30-35	-GFR ≥ 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม.: 0.8-1.5 -GFR < 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม.: 0.6-0.8 -HD: 1.2-1.4 -PD: 1.2-1.5			-การจำกัดโปรตีนที่ 0.6-0.8 กรัม/กก./วัน อาจมีประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มี GFR < 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และไม่มีการเจ็บป่วยเฉียบพลัน
ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีการเจ็บป่วยเฉียบพลัน[3,7,8]	ให้การดูแลเช่นเดียวกับผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน				

CRRT, continuous renal replacement therapy; GFR, glomerular filtration rate; HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; RRT, renal replacement therapy

ผู้ป่วยแบ่งมื้ออาหารเป็น 4-7 มื้อต่อวัน พิจารณาให้ของว่างที่มีคาร์โบไฮเดรตสูงก่อนนอนเพื่อป้องกันการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อในช่วงกลางคืน[10,12] และแนะนำให้เริ่มกลูโคสทางหลอดเลือดในขนาด 2-3 กรัม/กก./วัน ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานอาหารทางปากหรือรับ EN ได้เป็นเวลาต่อเนื่องนานกว่า 12 ชม.[13,14]

2. โดยทั่วไปแล้วไม่แนะนำให้จำกัดปริมาณโปรตีนในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีอาการคงที่ และผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มี hepatic encephalopathy[10,11,15] เนื่องจากผลการศึกษาพบว่าการจำกัดโปรตีนในผู้ป่วยตับแข็งขณะที่มี hepatic encephalopathy ไม่ได้ประโยชน์[16] นอกจากนี้การจำกัดโปรตีนอาจนำไปสู่ภาวะทุพโภชนาการ นอกจากนี้เมื่อร่างกายได้รับโปรตีนไม่เพียงพอจะเกิดการกระตุ้นการสลายโปรตีนจากกล้ามเนื้อลายทำให้เกิดแอมโมเนียซึ่งอาจทำให้ hepatic encephalopathy แย่ลง[10,11] ทั้งนี้ยกเว้นในผู้ป่วยที่มี hepatic encephalopathy ที่มีอาการรุนแรง (ระยะ 3 หรือ 4) หรือ ผู้ป่วย hepatic encephalopathy ที่ดื้อต่อการรักษาด้วยยาอาจพิจารณาลดปริมาณโปรตีนลงในระยะเวลาสั้นๆ (เหลือประมาณ 0.5 กรัม/กก./วัน) แล้วค่อยๆ ปรับเพิ่มปริมาณโปรตีนเป็นปกติภายในเวลาไม่เกิน 48 ชม.[10,12]

3. ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีอาการคงที่ อาหารทางการแพทย์ที่มีปริมาณ branched-chain amino acid (BCAA) สูง ไม่ว่าจะให้ในรูป ONS หรือ EN อาจมีประโยชน์ โดยการศึกษาพบว่าสามารถลดอัตราการเกิด hepatic encephalopathy ลดอัตราตายและอัตราการนอนโรงพยาบาลได้อย่างมีนัยสำคัญ[13,15] ขนาดของ BCAA ที่ใช้คือ 0.25 กรัม/กก./วัน หรือ 12-40 กรัม/วัน[12]

4. ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เจ็บป่วยเฉียบพลันและมี hepatic encephalopathy อาหารทางการแพทย์ที่มี BCAA สูง

ตารางที่ 93.2 ความต้องการทางโภชนาการในผู้ป่วยโรคตับ

โรคและภาวะ	พลังงาน (กิโลแคลอรี/กก./วัน)	โปรตีน (กรัม/กก./วัน)	คาร์โบไฮเดรตและไขมัน	สารน้ำ อิเล็กโตรไลต์ วิตามิน และแร่ธาตุ	คำแนะนำอื่นๆ
โรคตับแข็งอาการคงที่[10-15] (ในการคำนวณให้ใช้น้ำหนักแห้งโดยไม่รวมน้ำในช่องท้อง)	35-40	1.2-1.5	- ถ้าไม่สามารถให้อาหารทางปากหรือ EN ได้ > 12 ชม. พิจารณาให้กลูโคสทางหลอดเลือดในขนาด 2-3 กรัม/กก./วัน - ระวังภาวะน้ำตาลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง	- จำกัดน้ำ < 1.5 ลิตร/วัน ถ้าระดับโซเดียมในเลือด < 120 mEq/L - จำกัดโซเดียม < 2 กรัมถ้าบวมหรือมีท้องมาน - ผู้ป่วยที่ดื่มสุราเรื้อรังอาจขาดแมกนีเซียม โฟเลต และไทอามีน - ผู้ป่วยที่มีการอุดกั้นทางเดินน้ำดีหรือมีตับอ่อนอักเสบเรื้อรังร่วมด้วยอาจขาดวิตามินที่ละลายในไขมันรวมทั้งวิตามินดีและแคลเซียม - ภาวะขาดสังกะสีอาจมีความสัมพันธ์กับ hepatic encephalopathy	- แบ่งมื้ออาหารเป็น 4-7 มื้อต่อวัน - พิจารณาให้ของว่างที่มีคาร์โบไฮเดรตสูงก่อนนอน - ถ้าผู้ป่วยรับประทานอาหารทางปากได้ไม่เพียงพอกับความต้องการ พิจารณาให้ ONS หรือ EN โดยใช้สูตรปกติหรือสูตรที่มี BCAA โดยขนาดของ BCAA ที่ใช้คือ 0.25 กรัม/กก./วัน หรือ 12-30 กรัม/วัน - ให้รับประทานวิตามินรวม วิตามินดี สังกะสี หรือวิตามินและแร่ธาตุอื่นๆ เสริมตามที่ผู้ป่วยขาด
โรคตับแข็งที่มี hepatic encephalopathy[10-15]	25-35	1.2-1.5	-ไม่แนะนำให้จำกัดโปรตีน[16] ยกเว้นในผู้ป่วยที่มี hepatic encephalopathy ที่มีอาการรุนแรง (ระยะ 3 หรือ 4) หรือ ผู้ป่วยที่ดื้อต่อการรักษาด้วยยา อาจพิจารณาลดปริมาณโปรตีนลง (เหลือประมาณ 0.5 กรัม/กก./วัน) แล้วค่อยๆ ปรับเพิ่มจนเป็นปกติในเวลาไม่เกิน 48 ชม. -ผู้ป่วย hepatic encephalopathy ที่ดื้อต่อการรักษาด้วยยา หรือผู้ป่วยที่เกิด hepatic encephalopathy ขณะที่ได้รับสูตรอาหารปกติทาง ONS หรือ EN อาจได้รับประโยชน์จากการใช้สูตรอาหารที่มีปริมาณ BCAA สูง[13] -การให้ BCAA ทางหลอดเลือดยังไม่พบว่ามีประโยชน์ชัดเจน		
ตับอักเสบเฉียบพลันจากแอลกอฮอล์[13,14] (alcoholic hepatitis)	25-35	1.2-1.5	-ให้ ONS หรือ EN เมื่อผู้ป่วยรับประทานอาหารทางปากได้ไม่เพียงพอ ร่วมกับการรักษาอื่นๆ เช่น ยาในกลุ่มสเตียรอยด์เมื่อมีข้อบ่งชี้ เนื่องจากมีข้อมูลว่าช่วยลดอัตราตายของผู้ป่วยได้ -ให้ไทอามีนก่อนที่จะเริ่มให้กลูโคสเพื่อลดโอกาสเกิด Wernicke encephalopathy		
ตับวายเฉียบพลัน[10,12] (acute liver failure)	25-35	1.2-1.5	-ให้กลูโคสทางหลอดเลือด (2-3 กรัม/กก./วัน) เพื่อป้องกันไม่ให้ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ -การให้โภชนบำบัดคล้ายคลึงกับในผู้ป่วยที่มีการเจ็บป่วยรุนแรงจากโรคอื่นๆ		

BCAA, branched-chain amino acid; EN, enteral nutrition; ONS, oral nutritional supplement

ตารางที่ 93.3 ความต้องการทางโภชนาการในผู้ป่วยโรคปอด

โรคและภาวะ	พลังงาน (กิโลแคลอรี/กก./วัน)	โปรตีน (กรัม/กก./วัน)	คาร์โบไฮเดรตและไขมัน	สารน้ำ อิเล็กโตรไลต์ วิตามิน และแร่ธาตุ	คำแนะนำอื่น ๆ
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)	20-25 ในช่วงแรก 25-30 เมื่อดีขึ้น ระวังไม่ให้ผู้ป่วยได้รับพลังงานมากเกินไป (overfeeding)	1.0-1.5	-กลูโคส 150-250 กรัม/วัน -ไขมันร้อยละ 30-50 ของความต้องการพลังงานทั้งหมด	-ติดตามและรักษาภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ เนื่องจากฟอสเฟตมีความสำคัญต่อการทำงานของกล้ามเนื้อหายใจและกะบังลม	-ควรหลีกเลี่ยงการให้พลังงานจากอาหารที่มากเกินไป เนื่องจากอาจส่งผลเพิ่มการสร้างคาร์บอน-ไดออกไซด์ -สัดส่วนของคาร์โบไฮเดรตในสูตรอาหารมีความสำคัญน้อยกว่าการป้องกันการให้พลังงานจากอาหารที่มากเกินไป[18] -ผลการศึกษายังไม่ยืนยันประโยชน์ของการใช้สูตรอาหารพิเศษที่มีคาร์โบไฮเดรตต่ำและไขมันสูง[17]
ALI และ ARDS	25-306	1.2-2.0[6]	สูตรอาหารจำเพาะโรคที่ประกอบไปด้วยน้ำมัน borage (GLA) และกรดไขมันโอเมกา 3 (DHA และ EPA) อาจช่วยลดการอักเสบและลดภาวะแทรกซ้อนและอัตราตายในผู้ป่วย ALI และ ARDS ได้[6] แต่ผลการศึกษาในระยะหลังขัดแย้งกันทำให้ยังไม่สามารถหาข้อสรุปได้[19]		

ALI, acute lung injury; ARDS, acute respiratory distress syndrome; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; EPA, eicosapentaenoic acid; DHA, docosahexaenoic acid; GLA, gamma-linolenic acid

อาจมีประโยชน์เฉพาะในผู้ป่วยที่ดื้อต่อการรักษาด้วยยา หรือผู้ป่วยที่เกิด hepatic encephalopathy ขณะที่ได้รับสูตรอาหารปกติในรูป ONS หรือ EN เท่านั้น[13] สำหรับการให้สารละลาย BCAA ทางหลอดเลือดนั้นยังไม่พบว่ามีประโยชน์ชัดเจน[10]

5. ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ไม่สามารถรับประทานอาหารทางปากได้อย่างเพียงพอและต้องได้รับ ONS หรือ EN นั้น อาจใช้อาหารทางการแพทย์สูตรปกติได้ถ้าสูตรนั้นตรงกับความต้องการทางโภชนาการของผู้ป่วย

6. สำหรับอาหารทางการแพทย์สูตรจำเพาะโรคสำหรับผู้ป่วยโรคตับซึ่งมีปริมาณ BCAA สูงและมีปริมาณ aromatic amino acid (AAA) ต่ำที่มีจำหน่ายในประเทศไทย คือ Aminoleban-oral® ในสูตรอาหาร 200 มล. (หรือ 1 แก้ว ชงจากผงอาหาร 5 ช้อนตวงหรือ 50 กรัม ผสมน้ำจนได้ 200 มล.) ให้พลังงาน 210 กิโลแคลอรีและโปรตีน 13.5 กรัม ซึ่งประกอบไปด้วย BCAA ร้อยละ 45 ของโปรตีนทั้งหมด ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีอาการคงที่ที่แพทย์ต้องการให้สูตรอาหารจำเพาะโรคเพื่อลดภาวะแทรกซ้อน เช่น hepatic encephalopathy นั้นผู้ป่วยต้องได้รับสูตรอาหารนี้อย่างน้อย 2-3 แก้วต่อวัน เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับ BCAA ในปริมาณที่เพียงพอ คือ 0.25 กรัม/กก./วัน หรือ 12-40 กรัม/วัน[12]

โภชนาการในผู้ป่วยโรคปอด

1. เมื่อร่างกายเผาผลาญคาร์โบไฮเดรตเพื่อใช้เป็นพลังงานจะเกิดคาร์บอนไดออกไซด์ขึ้นในปริมาณที่มากกว่าการเผาผลาญโปรตีนและไขมัน เนื่องจากคาร์โบไฮเดรตมี respiratory quotient (RQ) ที่สูงกว่าโปรตีนและไขมัน ทำให้มีการพัฒนาสูตรอาหารจำเพาะโรคที่มีปริมาณคาร์โบไฮเดรตต่ำและไขมันสูงมาใช้ในผู้ป่วยโรคปอดที่มีแนวโน้มว่าจะเกิดภาวะคาร์บอนไดออกไซด์คั่ง เช่น โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง หรือผู้ป่วยโรคปอดที่กำลังได้รับการรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจ[17] อย่างไรก็ตาม การศึกษาพบว่าในการลดการเกิดคาร์บอนไดออกไซด์ในผู้ป่วยโรคปอดนั้น สัดส่วนของคาร์โบไฮเดรตในสูตรอาหารมีความสำคัญน้อยกว่าการให้พลังงานแก่ผู้ป่วยในปริมาณที่เหมาะสมเพื่อป้องกันภาวะ overfeeding[18] นอกจากนี้ ผลการศึกษาหลายการศึกษายังไม่ยืนยันถึงประโยชน์ของการใช้สูตร

อาหารจำเพาะโรคดังกล่าว[17] ด้วยสาเหตุนี้จึงไม่แนะนำให้ใช้สูตรอาหารจำเพาะโรคนี้เป็นสูตรแรกในผู้ป่วยโรคปอด แต่แนะนำให้ใช้สูตรอาหารปกติก่อนพร้อมไปกับการเฝ้าระวังไม่ให้เกิดภาวะ overfeeding นอกจากนี้ ถ้าจะใช้สูตรอาหารจำเพาะโรคนี้ ควรติดตามว่าผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้และอาเจียนหรือไม่ ซึ่งอาจเกิดจากภาวะ delayed gastric emptying ซึ่งสัมพันธ์กับปริมาณไขมันในอาหารที่สูง

2. สูตรอาหารจำเพาะโรคที่มีปริมาณคาร์โบไฮเดรตค่อนข้างต่ำและมีปริมาณไขมันสูงที่มีขายในประเทศไทย ได้แก่ Glucerna® (เฉพาะสูตรน้ำเท่านั้น เนื่องจากสูตรผงมีส่วนประกอบที่แตกต่างออกไป) ซึ่งให้พลังงาน 1 กิโลแคลอรี/มล. โดยเป็นพลังงานจากคาร์โบไฮเดรตร้อยละ 33 ไขมันร้อยละ 49 และโปรตีนร้อยละ 18 (สูตรอาหารทั่วไปมักให้พลังงานจากคาร์โบไฮเดรตร้อยละ 45-60 และไขมันร้อยละ 25-40)

3. ผู้ป่วย acute lung injury (ALI) และ acute respiratory distress syndrome (ARDS) มีการนำสูตรอาหารจำเพาะโรคที่ประกอบไปด้วยน้ำมัน borage (gamma-linolenic acid, GLA) และกรดไขมันโอเมกา 3 (docosahexaenoic acid, DHA และ eicosapentaenoic acid, EPA) มาใช้เพื่อช่วยลดการอักเสบและลดภาวะแทรกซ้อนและอัตราตายในผู้ป่วย ALI และ ARDS6 อย่างไรก็ตามผลการศึกษาจากในผู้ป่วย ALI และ ARDS ในระยะหลังขัดแย้งกัน ทำให้ยังไม่สามารถหาข้อสรุปที่แน่นอนถึงประโยชน์ของสูตรอาหารจำเพาะโรคนี้ได้[19] โดยสูตรอาหารดังกล่าว (Oxepa®) ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทยในขณะนี้

เอกสารอ้างอิง

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Nutrition support in adults. Clinical guideline CG32. 2006; www.nice.org.uk/page.aspx?o=cg032. Accessed 20 Apr 2014.
2. Brown RO, Compher C, American Society for P, Enteral Nutrition Board of D. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support in adult acute and chronic renal failure. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2010;34:366-77.
3. Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure. Clin Nutr 2006;25:295-310.
4. Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. Clin Nutr 2009;28:401-14.
5. Gervasio JM, Garmon WP, Holowatyj M. Nutrition support in acute kidney injury. Nutr Clin Pract 2011;26:374-81.
6. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009;33:277-316.
7. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) AKI Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl 2012;2:1-138.
8. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013;3:1-150.
9. อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์. Nutrition in acute kidney injury. ใน: พงศ์ธร เกียรติดำรงวงศ์, ปริย พรรณเชษฐ์, อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์, บรรณาธิการ. Nutrition Update. กรุงเทพมฯ: บริษัท พราว เพรส (2002) จำกัด; 2556:162-83.
10. ŐBrien A, Williams R. Nutrition in end-stage liver disease: principles and practice. Gastroenterology 2008;134:1729-40.
11. Caruana P, Shah N. Hepatic encephalopathy: are NH4 levels and protein restriction obsolete? Practical Gastroenterology 2011:6-18.
12. เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล. โภชนาการในผู้ป่วยโรคตับและทางเดินน้ำดี (Nutrition in Hepatobiliary Diseases). ใน: พงศ์ธร เกียรติดำรงวงศ์, ปริย พรรณเชษฐ์, อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์, บรรณาธิการ. Nutrition Update. กรุงเทพฯ: บริษัท พราว เพรส (2002) จำกัด; 2556: 134-46.
13. Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. Clin Nutr 2006;25:285-94.
14. Plauth M, Cabre E, Campillo B, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. Clin Nutr 2009;28:436-44.
15. Zhao VM, Ziegler TR. Nutrition support in end-stage liver disease. Crit Care Nurs Clin North Am 2010;22:369-80.
16. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. J Hepatol 2004;41:38-43.
17. Malone AM. Specialized enteral formulas in acute and chronic pulmonary disease. Nutr Clin Pract 2009;24:666-74.
18. Talpers SS, Romberger DJ, Bunce SB, Pingleton SK. Nutritionally associated increased carbon dioxide production. Excess total calories vs high proportion of carbohydrate calories. Chest 1992;102:551-5.
19. Dhaliwal R, Cahill N, Lemieux M, Heyland DK. The Canadian critical care nutrition guidelines in 2013: an update on current recommendations and implementation strategies. Nutr Clin Pract 2014;29:29-43.

94 Allergy and Immunology for Internist

ต่อพงษ์ ทองงาม

บทนำ

โรคภูมิแพ้มีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นทั่วโลก อายุรแพทย์ทั่วไปควรสามารถให้การดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้อย่างถูกต้อง บทความนี้จะกล่าวถึงปัญหาทางด้านโรคภูมิแพ้และโรคทางระบบภูมิคุ้มกันที่พบบ่อยในผู้ใหญ่ได้แก่

- โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้
- Urticaria และ angioedema
- Anaphylaxis
- Approach to patient suspicious of immunodeficiency

โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้

เป็นโรคที่มีการอักเสบของเยื่อบุจมูกจากการสัมผัสสารก่อภูมิแพ้โดยผ่านกลไกของ IgE สารก่อภูมิแพ้ ได้แก่ outdoor allergen (เกสรหญ้า เกสรต้นไม้ และเชื้อราบางชนิด) และ indoor allergen (ไรฝุ่น รังแคสุนัขและแมว แมลงสาบ และเชื้อราบางชนิด) โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ

Intermittent หมายถึง อาการเป็นน้อยกว่า 4 วันต่อสัปดาห์ หรือเป็นต่อเนื่องกันน้อยกว่า 4 สัปดาห์

Persistent หมายถึง อาการเป็นมากกว่า 4 วันต่อสัปดาห์ และเป็นต่อเนื่องกันมากกว่า 4 สัปดาห์

การแบ่งความรุนแรง

แบ่งเป็น 2 ระดับ คือ

1. อาการน้อย (mild) หมายถึงอาการ *ไม่มี* ลักษณะต่อไปนี้เลย คือ

- รบกวนต่อการนอน
- รบกวนต่อการทำกิจวัตรประจำวัน การใช้เวลาว่าง และ/หรือการเล่นกีฬา
- รบกวนต่อการเรียน หรือการทำงาน
- ก่อให้เกิดความรำคาญ

2. อาการปานกลาง-รุนแรง (moderate-severe) หมายถึง อาการที่ก่อให้ลักษณะตามข้อ 1 อย่างน้อย 1 อย่าง

อาการและอาการแสดง

อาการโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ ได้แก่ มีน้ำมูกใส จาม คันจมูกและคัดจมูก อาจมีอาการทางตาได้แก่ คันตา น้ำตาไหล และตาอักเสบภูมิแพ้ ผู้ป่วยที่คัดจมูกมาก ๆ จากการอักเสบบวมของเยื่อบุจมูก อาจมีผลต่อการระบายของไซนัส ทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ หรือมีผลไปถึง eustachian tube ทำให้เกิดอาการปวดหูหรือหูอื้อได้ ผู้ป่วยมักจะมีน้ำมูกไหลลงคออยู่เป็นประจำ (post nasal drip) ทำให้ระคายเคือง คันคอ และไอเรื้อรังได้ อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยมีอาการดังต่อไปนี้มักไม่ใช่โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ได้แก่ อาการที่จมูกเพียงข้างเดียว คัดจมูกโดยไม่มีอาการอื่น น้ำมูกไม่ใสหรือเป็นหนอง ปวดในจมูก มีเลือดกำเดา หรือไม่ได้กลิ่น เป็นต้น

การวินิจฉัยโรค

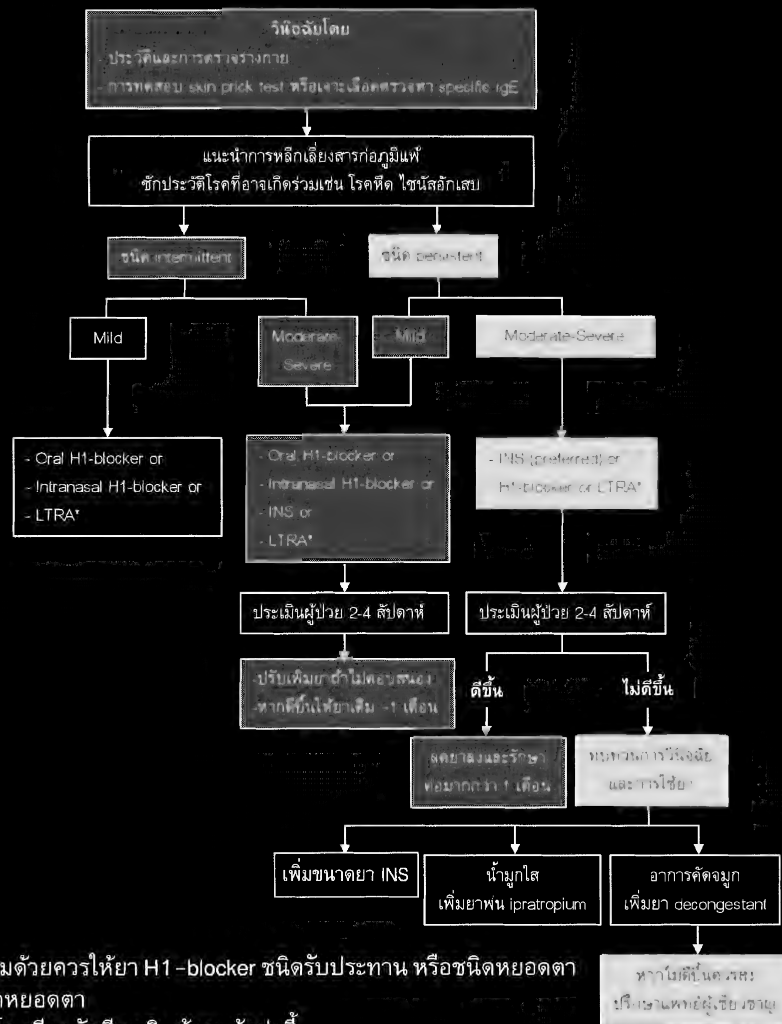
อาศัยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ร่วมกับการทดสอบภูมิแพ้ ซึ่งสามารถทำได้โดยการทำ skin prick test (SPT) หรือการเจาะเลือดเพื่อตรวจหา specific IgE แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปสามารถตรวจจมูกได้โดยใช้ otoscope ที่มีอยู่ในชุดตรวจตาและหูทั่วไปการทดสอบภูมิแพ้จะช่วยยืนยันการวินิจฉัยและให้ข้อมูลว่าผู้ป่วยแพ้ allergen ชนิดใด ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการแนะนำผู้ป่วยให้หลีกเลี่ยง allergen นั้นๆ และเป็นข้อมูลในการเลือกใช้วัคซีนที่เหมาะสมหากจะรักษาด้วยวิธี allergen vaccine immunotherapy

การรักษา

หลักการรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ตามชนิดและความรุนแรงแสดงใน **ภาพที่ 94.1** ได้แก่

1. หลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้

2. ล้างจมูกอย่างถูกวิธีด้วยน้ำเกลือ จะช่วยลดอาการได้ดี[1] ปลอดภัยและประหยัดค่าใช้จ่าย วิธีการล้างใช้กระบอกฉีดยาขนาดประมาณ 10 มล. ดูดน้ำเกลือนอร์มัลแล้วฉีดล้างเข้าไปในโพรงจมูก ขณะฉีดล้างให้ผู้ป่วยกลั้นหายใจ น้ำเกลือจะไหลลงคอ หรืออาจไหลออกมา



หมายเหตุ
1. หากมีอาการทางตาร่วมด้วยควรให้ยา H1-blocker ชนิดรับประทาน หรือชนิดหยอดตา หรือยา cromone ชนิดหยอดตา
2. พิจารณาให้การรักษาโดยฉีดยาวัคซีนภูมิแพ้ตามข้อบ่งชี้

*LTRA, Leukotriene receptor antagonist

ภาพที่ 94.1 การรักษาผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้[19]

ตารางที่ 94.1 ประสิทธิภาพของยาต่ออาการจมูกอักเสบภูมิแพ้[18]

	จาม	น้ำมูกไหล	คัดจมูก	คันจมูก	คันตา
H1-antihistamine					
Oral	++	++	+	+++	++
Intranasal	++	++	+	++	-
Eye drops	-	-	-	-	+++
Corticosteroid					
Intranasal	+++	+++	+++	++	++
Decongestant					
Intranasal	-	-	++++	-	-
Oral	-	-	+	-	-
Anti-leukotriene	-	+	++	-	++
Anticholinergic	-	++	-	-	-

+ได้ผลน้อย
++++ได้ผลดีมาก

ทางรูจมูกอีกข้างหนึ่ง หลังการล้างจมูกให้บ้วนน้ำเกลือที่ค้างอยู่ในคอทิ้ง สั่งน้ำมูกออกเบาๆ หากแพทย์สั่งการรักษาด้วยยาพ่นจมูกก็สามารถใช้หลังจากล้างจมูกได้

3. การใช้ยา ยาที่ใช้แต่ละชนิดมีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการแตกต่างกันดัง **ตารางที่ 94.1**

3.1 Antihistamine ชนิดรับประทาน

ช่วยบรรเทาอาการได้แก่ อาการจาม มีน้ำมูก อาการคันตา แต่จะมีผลน้อยกับอาการคัดจมูก ในรายที่เป็นจมูกอักเสบชนิด persistent พบว่าการใช้ยาเป็นประจำจะได้ผลดีกว่าใช้เป็นครั้งคราวเมื่อมีอาการ

ข้อบ่งชี้

ใช้ในผู้ป่วยจมูกอักเสบภูมิแพ้ชนิด mild หรือชนิด moderate-severe persistent ที่ยังคงมีอาการหลังจากใช้ intranasal steroid ชนิดพ่นแล้ว[2]

ผลข้างเคียง

Antihistamine ในกลุ่ม first-generation จะมีผลข้างเคียงเรื่องง่วงนอน แต่กลุ่ม second-generation จะง่วงนอนน้อยมาก

3.2 Intranasal Steroid (INS)

มีฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบที่เกิดจากภูมิแพ้ที่จมูกโดยตรง โดยเริ่มออกฤทธิ์ 6-8 ชม. หลังใช้ยาแต่อาการทางคลินิกจะดีขึ้นหลังจากใช้ยาไปแล้วเป็นสัปดาห์[3] INS แต่ละชนิดมีประสิทธิภาพทางคลินิกคล้ายคลึงกัน แต่จะแตกต่างกันในแง่ bioavailability และการดูดซึมเข้าร่างกาย

ข้อบ่งชี้

ใช้เป็นยาหลักในการรักษาจมูกอักเสบภูมิแพ้ชนิด moderate-severe persistent[3]

ผลข้างเคียง

- ระคายเคืองเยื่อบุจมูกและเลือดกำเดา พบประมาณร้อยละ 10 อย่างไรก็ตามหากพ่นยาอย่างถูกวิธีทำให้ผลข้างเคียงน้อยลง
- การกด hypothalamic-pituitary axis (HPA) เกิดขึ้นได้หากใช้ topical steroid ทางอื่นด้วย เช่น inhaled steroid หรือยาทา[4]
- ผู้ป่วยบางรายอาจมีการเพิ่มขึ้นของความดันลูกตาจึงควรระวังในผู้ป่วยต้อหิน[5]

3.3 ยาต้าน Leukotriene

ใช้เป็นยาเสริม การศึกษาวิจัยพบว่าการใช้ยา INS ชนิดพ่นมีประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่าการใช้ยาต้าน leukotriene ร่วมกับ antihistamine[6]

ข้อบ่งชี้

- ผู้ป่วยที่เป็นโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ และโรคหืดในคนๆ เดียวกัน
- ผู้ป่วย aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) ซึ่งจะมีประวัติแพ้ยาแอสไพริน หรือ NSAID ร่วมกับจมูกอักเสบ, nasal polyp และโรคหืด[7]

ผลข้างเคียง

พบน้อยมาก ที่มีรายงานได้แก่ อาการปวดศีรษะเป็นครั้งคราว อาการทางทางเดินอาหาร และผื่น

3.4 ยา Anti-cholinergic ชนิดพ่น

ยาชนิดนี้ใช้รักษาอาการน้ำมูกไหลโดยเฉพาะ แต่ไม่ได้ผลสำหรับอาการทางจมูกอื่นๆ[8]

ข้อบ่งชี้

- ใช้เป็นยาเสริมสำหรับการรักษาจมูกอักเสบภูมิแพ้ที่ยังคงมีน้ำมูกใสๆ หลังจากได้ยา INS ชนิดพ่นและ antihistamine ที่เหมาะสมแล้ว
- ใช้รักษา autonomic rhinitis ที่มีน้ำมูกไหลเป็นอาการเด่นหลังจากสัมผัสกับสารระคายเคือง หรือการเปลี่ยนอุณหภูมิ[9]

ผลข้างเคียง

- เยื่อบุจมูกแห้งและเลือดกำเดาไหล[10]
- ผลของ anti-cholinergic อื่นซึ่งพบน้อยเช่น ปัสสาวะลำบาก ต้อหิน เป็นต้น[11]

3.5 Intranasal Decongestant

ยาชนิดนี้มีฤทธิ์ sympathomimetic ทำให้เกิดการหดตัวของเส้นเลือดบริเวณเยื่อบุจมูก ส่งผลให้อาการคัดจมูกลดลง

ข้อบ่งชี้

- ผู้ป่วยที่มีอาการคัดจมูกมาก
- ใช้ลดการบวมของเยื่อบุจมูกก่อนการพ่น INS
- ผู้ป่วยเด็กที่มี acute otitis media เพื่อลดอาการปวดหู

ผลข้างเคียง

- การใช้ยานานเกิน 10 วัน ทำให้เกิด rhinitis medicamentosa ทำให้อาการคัดจมูกเป็นมากขึ้นและเรื้อรัง[12]
- อาจทำให้น้ำมูกไหลมากขึ้น

3.6 ยา Decongestant ชนิดรับประทาน

ได้แก่ pseudoephedrine ช่วยลดอาการคัดจมูก แต่มีประสิทธิภาพด้อยกว่า intranasal decongestant[13] ผล

ข้างเคียง ได้แก่ ความดันโลหิตสูง นอนไม่หลับ ใจสั่น เป็นต้น

3.7 การฉีดวัคซีนภูมิแพ้

หมายถึงการฉีดน้ำยาสกัดจากสารก่อภูมิแพ้ (allergen extract) ให้ผู้ป่วยแต่ละราย โดยเริ่มฉีดทีละน้อย และเพิ่มขนาดขึ้นเรื่อย ๆ จนกระทั่งทำให้ผู้ป่วยทนต่อสารก่อภูมิแพ้ชนิดนั้นๆได้ เมื่อผู้ป่วยสัมผัสกับสารก่อภูมิแพ้ชนิดนั้นๆ อีกจะไม่มีอาการภูมิแพ้หรือมีอาการน้อยมาก ผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อการรักษาจะมีอาการทางคลินิกดีขึ้นและความต้องการในการใช้ยาลดลง[14] นอกจากนี้การรักษาวิธีนี้ยังช่วยปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค และอาจทำให้โรคสงบในระยะยาวได้ถึงแม้จะหยุดฉีดไปแล้ว[15]

ข้อบ่งชี้

- ผู้ป่วยยังคงมีอาการแม้จะได้รับยาอย่างเหมาะสมแล้ว
- ผู้ป่วยไม่ต้องการใช้ยาในระยะยาว
- ผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากยาที่ใช้รักษา

ผลข้างเคียง

อาการปวดบวมบริเวณที่ฉีด ลมพิษ angioedema อาการทางการหายใจ จนถึงขั้น anaphylaxis ได้[16] จึงควรอธิบายผู้ป่วยถึงประโยชน์และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ควรทำโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคภูมิแพ้ในสถานที่ที่มีอุปกรณ์ช่วยชีวิตพร้อม ปัจจุบันเริ่มมีวัคซีนอมใต้ลิ้น (sublingual immunotherapy) พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้และโรคหืด และมีผลข้างเคียงน้อยกว่าวิธีฉีด[17]

Urticaria and Angioedema

คำจำกัดความ

Urticaria (ลมพิษ) คือรอยโรคที่เกิดจากการบวมนูนของผิวหนังส่วนบน (wheal) ขนาดต่างๆ กัน ล้อมรอบ ด้วย erythema (flare) มักคัน บางครั้งจะมีอาการแสบร้อนร่วมด้วย รอยโรคจะหายเป็นปกติภายใน 1-24 ชม.[20]

Angioedema คือรอยโรคที่เกิดจากการบวมของผิวหนังส่วนล่าง มักไม่คัน ส่วนใหญ่เกิดขึ้นบริเวณ mucous membrane รอยโรคจะค่อยๆ ดีขึ้นจนหายเป็นปกติภายใน 72 ชม.[20]

สาเหตุ[20]

1. สาเหตุที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน (immunological) ได้แก่
   - Autoimmune (autoantibody ต่อ IgE receptor)
   - Allergic (IgE-mediated type I hypersensitivity reaction)
   - Immune complex (urticarial vasculitis)
   - Complement-dependent (C1 esterase inhibitor deficiency)
2. สาเหตุที่ไม่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน(non-immunological) ได้แก่
   - Direct mast cell-releasing agent เช่น opiate และ radiocontrast media
   - Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)
   - Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)
3. ไม่ทราบสาเหตุ

การแบ่งชนิด

ตามระยะเวลาของการเป็นโรค[20] คือ

1. **Acute** คือ เป็นมาน้อยกว่า 6 สัปดาห์
2. **Chronic** คือ เป็นมานานกว่า 6 สัปดาห์

ตามสาเหตุทางคลินิก[21] คือ

1. **Idiopathic**
2. **Physical urticaria** ได้แก่
   - *Cold contact urticaria* คือ ลมพิษที่เกิดจากการสัมผัสความเย็น
   - *Delayed pressure urticaria* คือ ลมพิษที่เกิดจากการกดทับที่ผิวหนังเป็นระยะเวลา 3-8 ชม.
   - *Heat contact urticaria* คือ ลมพิษที่เกิดจากการสัมผัสกับความร้อน
   - *Solar urticaria* คือ ลมพิษที่เกิดจากการได้รับแสงอัลตราไวโอเลต
   - *Dermographic urticaria* คือ ลมพิษที่เกิดจากแรงกระทำขูดขีดหรือกดรัดที่ผิวหนังซึ่งจะเกิดขึ้นภายในเวลา 1-5 นาที
   - *Vibratory urticaria* คือลมพิษที่เกิดจากการสัมผัสแรงสั่นสะเทือน เช่น เครื่องขุดเจาะถนน
   - *Cholinergic urticaria* คือลมพิษที่เกิดขึ้นเมื่ออุณหภูมิของร่างกายเพิ่มขึ้น
   - *Exercise-induced urticaria* คือลมพิษที่เกิด

ขึ้นหลังจากออกกำลังกาย บางครั้งลมพิษชนิดนี้จะมีอาการของระบบอื่นๆ ร่วมด้วยเรียกว่า exercise-induced anaphylaxis

3. **Drug-induced urticaria** คือ ลมพิษที่เกิดจากยา ยาที่พบว่าเป็นสาเหตุได้บ่อยคือ aspirin และ NSAID

4. **Contact urticaria** คือ ลมพิษที่เกิดจากการสัมผัสสิ่งที่ผู้ป่วยแพ้ เช่น ยางและผลิตภัณฑ์ที่ทำจากยาง (latex)

5. **Angioedema** ที่ไม่มี urticaria ร่วมด้วยมีสาเหตุดังนี้

- ยาได้แก่ ACEI, NSAID, estrogen, statin, antipsychotic drug
- Hereditary angioedema (C1 esterase inhibitor deficiency)
- idiopathic

6. **Urticarial vasculitis** มีสาเหตุดังนี้

- การติดเชื้อ เช่น ไวรัสตับอักเสบบีหรือซี
- ยา เช่น penicillin, allopurinol, quinolone, carbamazepine
- โรคออโตอิมมูน
- มะเร็ง

การวินิจฉัย

ประวัติที่ควรถาม ได้แก่

- ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มเกิดโรค
- ความถี่และระยะเวลาของการเกิดลมพิษแต่ละครั้ง
- ขนาด รูปร่าง และลักษณะการกระจายของตำแหน่งรอยโรค
- สิ่งกระตุ้นให้เกิดลมพิษ เช่น การเกา การออกกำลังกาย
- มี angioedema ร่วมด้วยหรือไม่
- มีอาการอื่นๆ หรือไม่ เช่น คัน แสบร้อนที่รอยโรค ปวดตามข้อ เป็นต้น
- มีประวัติเป็นโรคภูมิแพ้หรือโรคประจำตัวอื่นๆหรือไม่
- ประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคลมพิษหรือโรคภูมิแพ้อื่นๆ
- ยาที่ใช้ประจำ เช่น aspirin และ NSAID
- มีประวัติแพ้อาหารหรือไม่
- อาชีพ
- ประวัติยาที่เคยใช้ และการตอบสนองต่อยารักษาลมพิษ

การตรวจร่างกายควรตรวจทุกระบบ และทดสอบดูว่าผู้ป่วยมี dermographism หรือไม่ (ผู้ป่วยที่รับประทานยา antihistamine อยู่เป็นประจำอาจทำให้ผลการทดสอบเป็นลบได้)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผู้ป่วยลมพิษชนิดเฉียบพลันไม่จำเป็นต้องตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ แต่หากสังเกตุว่ามีเหตุกระตุ้นให้ลมพิษกำเริบเป็นครั้งคราว อาจส่งตรวจทดสอบภูมิแพ้เพื่อยืนยันว่ามี specific IgE ต่อสารก่อภูมิแพ้นั้นๆ ได้ ส่วนผู้ป่วยลมพิษชนิดเรื้อรังอาจส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการตามข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยแต่ละราย เช่น CBC, autologous serum skin test (ASST)[22] ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ thyroid autoantibody การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี การตัดชิ้นเนื้อบริเวณรอยโรค เป็นต้น

การรักษา

หลักการรักษาโรคลมพิษทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรังมีดังนี้

1. หลีกเลี่ยงสาเหตุหรือสิ่งกระตุ้น

หากลมพิษเกิดขึ้นโดยมีสาเหตุที่ชัดเจน เช่น แพ้อาหารหรือแพ้ยา การรักษาขั้นแรกคือ ให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงสิ่งที่เป็นสาเหตุ และหลีกเลี่ยงยาที่มีฤทธิ์กระตุ้น mast cell ให้หลั่ง histamine ซึ่งทำให้ลมพิษกำเริบได้ เช่น aspirin และ NSAID เป็นต้น

2. รักษาโรคที่เป็นสาเหตุของลมพิษ

ลมพิษในผู้ป่วยบางรายเกิดขึ้นจากโรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ เช่น Hashimoto's thyroiditis โรคออโตอิมมูนบางชนิด เป็นต้น

3. การใช้ยา

3.1 H_1-antagonist คือยาหลัก แบ่งเป็น first และ second generation ยากลุ่ม first generation จะมีผลข้างเคียงเรื่องง่วงนอนและ anticholinergic effect ยากลุ่ม second generation จะง่วงนอนน้อยมากจนถึงไม่มีเลย และไม่มี anticholinergic effect รายละเอียดของยา antihistamine แสดงใน**ตารางที่ 94.2**[23]

3.2 H_2-antagonist บริเวณผิวหนังมี H_1-receptor ประมาณร้อยละ 85 และ H_2-receptor ร้อยละ 15 ดังนั้นให้ H_2-antagonist ร่วมด้วยจะได้ผลดีกว่าให้ H_1-an-

ตารางที่ 94.2 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ antihistamine ที่ใช้บ่อย (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 23)

Antihistamine	ระยะครึ่งชีวิต (ชม.)	ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ (ชม.)#	อยู่ได้นาน (ชม.)#	ขนาดในผู้ใหญ่¶
First-generation				
Chlorpheniramine	28	3	24	4 มก. วันละ 3-4 ครั้ง
Diphenhydramine	9	2	12	25-50 มก. วันละ 3-4 ครั้ง
Hydroxyzine	20	2	24	10 มก. วันละ 3 ครั้ง หรือก่อนนอน
Second-generation				
Cetirizine	6.5-10	1	24	5-10 มก./วัน
Desloratadine	27	2	24	5 มก./วัน
Fexofenadine	14	2	24	60 มก. วันละ 2 ครั้งหรือ180 มก. วันละครั้ง
Levocetirizine	7	1	24	5 มก./วัน
Loratadine	8	2	24	10 มก./วัน

#based on wheal-and-flare study

tagonist เพียงอย่างเดียว[24]

3.3 คอร์ติโคสเตียรอยด์ ผู้ป่วยลมพิษชนิดเฉียบพลันและไม่ตอบสนองต่อ antihistamine อาจพิจารณาให้ prednisolone 0.5-1 มก./กก./วันเป็นระยะเวลาสั้นๆ ส่วนโรคลมพิษชนิดเรื้อรังนั้นต้องระมัดระวังเรื่องการใช้ยานี้เป็นเวลานานเนื่องจากผลข้างเคียง หากจำเป็นต้องใช้ควรใช้ในขนาดต่ำที่สุดเท่าที่เป็นไปได้เช่น 5 มก./วัน หรือวันเว้นวัน เป็นต้น[25]

3.4 Epinephrine ใช้ในผู้ป่วย angioedema ที่มีอาการหายใจลำบากหรือเกิด anaphylaxis

3.5 Antileukotriene Leukotriene C4 (LTC4) และ leukotriene D4 (LTD4) คือ mediator ที่สำคัญในการเกิดโรคลมพิษ พบว่าการให้ antileukotriene ทำให้ผู้ป่วยลมพิษชนิดเรื้อรังอาการดีขึ้น[26] แต่การศึกษายังมีขนาดเล็กหากใช้ยานี้ควรติดตามว่าผู้ป่วยตอบสนองหรือไม่ ถ้าไม่ตอบสนองก็ควรเลือกใช้ยาอื่นแทน

หากใช้ยาข้างต้นแล้วผลยังไม่ดี อาจให้ยาอื่นๆ เสริมเป็นขั้นตอนดัง **ตารางที่ 94.3**[27]

ตารางที่ 94.3 การรักษาโรคลมพิษโดยใช้ยาแบบเป็นขั้นตอน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 27)

การรักษา	ยา
ขั้นที่ 1	H_1-antagonist 1. Second-generation ใช้ในระยะยาว หรือตอนกลางวัน 2. First-generation ใช้เป็นตัวเสริมถ้าจำเป็น
ขั้นที่ 2	H_2-antagonist ร่วมกับ H_1-antagonist
ขั้นที่ 3	1. เพิ่มขนาดยา H1-antagonist 2. Anti-leukotriene 3. COX-2 inhibitor
ขั้นที่ 4	1. คอร์ติโคสเตียรอยด์รับประทาน 2. Cyclosporin A 3. อื่นๆ เช่น colchicine, dapsone, sulfasalazine, hydroxychloroquine, IVIg, plasmapheresis, interferon-α, methotrexate, cyclophosphamide, calcium-channel blocker

Anaphylaxis

คำจำกัดความ

Anaphylaxis คือปฏิกิริยาภูมิแพ้ที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน มีอาการได้เกือบทุกระบบของร่างกาย และบางครั้งอาจรุนแรงถึงชีวิต เกิดจาก mast cell และ basophil ปล่อย mediator ต่างๆออกมาหลังจากถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจน โดยทั่วไป anaphylaxis จะหมายถึงปฏิกิริยาที่ผ่านทาง IgE ส่วนปฏิกิริยาที่มีอาการและอาการแสดงเหมือน anaphylaxis แต่ไม่ขึ้นกับ IgE เรียกว่า anaphylactoid reaction

สาเหตุ

สาเหตุของ anaphylaxis และ anaphylactoid reaction แสดงใน **ตารางที่ 94.4**[28]

อาการและอาการแสดง

อาจจำกัดอยู่เฉพาะที่หรือมีอาการของหลายๆ ระบบเกิดขึ้นพร้อมกัน[29] ส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นภายใน 30 นาทีหลังจากได้รับแอนติเจน ปฏิกิริยาอาจเกิดขึ้นซ้ำหลังจากอาการดีขึ้นแล้วเรียกว่า late phase หรือ biphasic anaphylaxis

Biphasic Anaphylaxis

คือ ภาวะ anaphylaxis ที่เกิดขึ้นซ้ำ ส่วนใหญ่มักเกิดภายใน 8 ชม. หลังจากเกิด anaphylaxis ในช่วงแรก มีอุบัติการณ์ร้อยละ 1-20[30] อาการที่เกิดขึ้นอาจจะเหมือนเดิมหรือรุนแรงกว่าเดิมก็ได้ ปัจจัยเสี่ยงของภาวะ biphasic anaphylaxis ได้แก่

- การรักษาด้วย epinephrine ล่าช้าในช่วงแรก
- ต้องใช้ epinephrine ซ้ำหลายครั้งหรือต้องใช้ขนาดสูงในช่วงแรก
- มี laryngeal edema ในช่วงแรก
- มีอาการเกิดขึ้นช้า (ช้ากว่า 30 นาที) หลังจากสัมผัสกับสารที่แพ้

ดังนั้นจึงควรรับผู้ป่วยไว้ในความดูแลประมาณ 24 ชม. หลังจากวินิจฉัย anaphylaxis เพื่อที่จะรักษาได้อย่างทันท่วงทีหากเกิด biphasic anaphylaxis

การวินิจฉัย

การวินิจฉัย anaphylaxis ใช้เกณฑ์อย่างน้อย 1 ใน 3 ข้อต่อไปนี้[31]

1. มีอาการทางระบบผิวหนังอย่างเฉียบพลัน และมีอาการระบบอื่นๆ อีกอย่างน้อย 1 อย่าง คือ อาการทางระบบการหายใจ หรือ ความดันโลหิตต่ำ หรือ end-organ dysfunction
2. มีอาการอย่างน้อย 2 ระบบต่อไปนี้หลังจากสัมผัสกับสารที่แพ้
   - ระบบผิวหนังหรือเยื่อบุ
   - ระบบการหายใจ
   - ความดันโลหิตต่ำลง
   - ระบบทางเดินอาหาร
3. ความดันโลหิตต่ำลงหลังจากสัมผัสกับสารที่เคยแพ้ โดยไม่จำเป็นต้องมีอาการระบบอื่นร่วมด้วย

ภาวะที่ต้องวินิจฉัยแยกโรคเสมอ คือ vasodepressor (vaso-vagal) reaction ซึ่งอาจมีอาการและอาการแสดง

ตารางที่ 94.4 สาเหตุของ anaphylaxis และ anaphylactoid reaction

1. Anaphylaxis (IgE-dependent) ได้แก่
• อาหาร เช่น อาหารทะเล ไข่ นม แป้งสาลี ถั่วลิสง เป็นต้น
• ยาและวัคซีนบางชนิด เช่น ยาปฏิชีวนะ penicillin หรือ cephalosporin
• พิษจากแมลงหรืองู
• ยางและผลิตภัณฑ์ที่ทำจากยาง (latex)
2. Anaphylactoid reaction (IgE-independent) ได้แก่
• สารที่กระตุ้น mast cell และ basophil ได้โดยตรง เช่น opiate, muscle relaxant และ radiocontrast media เป็นต้น
• Complement-mediated reaction เช่น dialysis membrane, protamine, liposomal drug และ polyethelene glycol
• Abnormal arachidonic acid metabolism ได้แก่ aspirin และ NSAID
• Immune aggregate ได้แก่ intravenous immunoglobulin
3. Idiopathic

ประกอบด้วย hypotension, weakness, nausea, vomiting, pallor และ sweating สาเหตุเกิดจากการได้รับความกระทบกระเทือนทางอารมณ์ ภาวะนี้จะแตกต่างจาก anaphylaxis คือ จะมี bradycardia และจะไม่มีอาการทางระบบผิวหนังอื่นๆ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การวินิจฉัย anaphylaxis อาศัยประวัติและการตรวจร่างกายเป็นหลัก การตรวจทางห้องปฏิบัติการได้แก่ การส่งตรวจ serum tryptase ซึ่งจะมีระดับสูงขึ้นในกระแสเลือดใน 60-90 นาทีและคงอยู่ประมาณ 5 ชม.หลังเกิดอาการ[32] ควรตรวจหาระดับ tryptase ช่วงที่เกิดอาการ และตรวจอีกครั้งหลังจากอาการดีขึ้นแล้ว 24 ชม.เพื่อเปรียบเทียบกัน หากระดับช่วงที่เกิดอาการมากกว่าช่วงที่อาการหายไปจะช่วยยืนยันการวินิจฉัย[33,34] ระดับ tryptase มักเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มี anaphylaxis จากการแพ้ยาฉีด แมลงต่อย และในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำหรือช็อค ผู้ป่วย anaphylaxis บางรายอาจมีระดับ tryptase ปกติ ได้แก่ ผู้ป่วยที่แพ้อาหาร หรือผู้ป่วย anaphylaxis ที่ความดันโลหิตปกติ[33,34]

การรักษา

ยาหลักในการรักษา anaphylaxis แสดงใน **ตารางที่ 94.5**

1. **Epinephrine** เป็นยาที่สำคัญที่สุด[31] ควรฉีดเข้ากล้ามเนื้อและสามารถให้ซ้ำได้ทุก 5-15 นาที การฉีดเข้ากล้ามเนื้อจะทำให้ระดับ epinephrine ในเลือดสูงขึ้นเร็วกว่าการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง[35] ยาจะออกฤทธิ์ที่ α และ β adrenergic receptor ซึ่งจะมีผลดังนี้

- Peripheral vasoconstriction ส่งผลให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น ผื่นลมพิษและ angioedema ลดลง
- ลดการบวมของทางเดินหายใจส่วนบนและเยื่อบุต่างๆ
- ขยายหลอดลม
- เพิ่ม cardiac output และ contractility
- ลดการหลั่ง mediator จาก mast cell และ basophil

2. **ออกซิเจน** ควรให้ผู้ป่วยทุกรายและควรเฝ้าติดตามระดับออกซิเจนในเลือด นอกจากนี้การดูแลการหายใจของผู้ป่วยจะช่วยให้การแลกเปลี่ยนออกซิเจนดีขึ้นด้วย

3. **การให้สารน้ำ** ถ้าหลังให้ epinephrine แล้วผู้ป่วยยังคงมีความดันโลหิตต่ำควรให้น้ำเกลือนอร์มัลอย่างรวดเร็ว ไม่ควรใช้ Ringer lactate เพราะอาจทำให้เกิด metabolic acidosis มากขึ้น

4. **Antihistamine, inhaled β_2 agonist** และคอร์ติโคสเตียรอยด์ ควรให้ antihistamine และ H_2-antagonist พร้อมกัน[36] แต่ประสิทธิภาพของยาทั้งสองยังคงด้อยกว่าและได้ผลช้ากว่า epinephrine Inhaled β_2 agonist เช่น sulbutamol จะมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ยังมี bronchospasm หลังจากได้ epinephrine การใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์อาจช่วยป้องกัน biphasic anaphylaxis

5. **Vasopressor** ได้แก่ dopamine และ norepinephrine มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ยังคงมีความดันโลหิตต่ำหลังจากได้ epinephrine, antihistamine, H_2-antagonist และสารน้ำอย่างเพียงพอแล้ว

การป้องกัน

แพทย์ควรพยายามหาสาเหตุของ anaphylaxis เพื่อป้องกันการเกิดซ้ำ และให้คำแนะนำเกี่ยวกับการหลีก

ตารางที่ 94.5 ยาที่ใช้รักษา anaphylaxis[37]

ยา	ขนาดยาและวิธีใช้
Epinephrine (1:1,000)	0.3-0.5 มก. ฉีดเข้ากล้าม
น้ำเกลือนอร์มัล	1-2 ลิตร (5-10 มล./กก. ใน 5 นาทีแรก)
H_1-antihistamine	Diphenhydramine 25-50 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำ Chlorpheniramine 10 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำ
H_2-antagonist	Ranitidine 1 มก./กก. ฉีดทางหลอดเลือดดำ
คอร์ติโคสเตียรอยด์	Methylprednisolone 1-2 มก./กก. ฉีดทางหลอดเลือดดำ Prednisolone 0.5 มก./กก./วัน

เลี่ยงสิ่งที่ทำให้แพ้ รวมถึงการหลีกเลี่ยงแอนติเจนที่อาจมีการแพ้แบบข้ามกลุ่ม หากทราบสารที่แพ้ อาจพิจารณาให้บัตรให้ผู้ป่วยพกติดตัวไว้ หากเป็นไปได้ควรหลีกเลี่ยงยากลุ่ม β-blocker, ACEI, tricyclic antidepressant และ monoamine oxidase inhibitor ในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มจะเกิด anaphylaxis ซ้ำๆ เนื่องจากยาดังกล่าวอาจมีผลทำให้การตอบสนองต่อการรักษาด้วย epinephrine ไม่ดีเท่าที่ควร ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด anaphylaxis ซ้ำในอนาคตและผู้ป่วย anaphylaxis ชนิดที่ไม่ทราบสาเหตุ ควรมียา epinephrine ชนิดพกพา (epinephrine autoinjector) ติดตัวซึ่งผู้ป่วยสามารถฉีดให้ตนเองได้ง่าย

Approach to Patients Suspicious of Immunodeficiency

ข้อบ่งชี้ในการสืบค้นภาวะ Immunodeficiency

1. มีการติดเชื้อที่ผิดปกติ (unusual infection) ได้แก่ การติดเชื้อซ้ำๆ ความรุนแรงของการติดเชื้อที่มากกว่าปกติ ระยะเวลาการติดเชื้อนานผิดปกติ หรือติดเชื้อฉวยโอกาส เป็นต้น

2. มีโรคไม่ติดเชื้อที่อาจจะเกิดร่วมกับ immunodeficiency เช่น

- Bronchiectasis ที่ไม่มีสาเหตุชัดเจน
- ท้องเสียเรื้อรังหรือ malabsorption
- โรคออโตอิมมูน เช่น SLE, RA, autoimmune hemolytic anemia เป็นต้น

ชนิดของเชื้อก่อโรคมีความสัมพันธ์กับโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดต่างๆ ดัง**ตารางที่ 94.6**

สาเหตุ

ในผู้ป่วยผู้ใหญ่นั้นจะพบภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดทุติยภูมิมากกว่าชนิดปฐมภูมิ (ซึ่งมักพบในผู้ป่วยเด็ก) ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดทุติยภูมิได้แสดงใน**ตารางที่ 94.7**

ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดปฐมภูมิส่วนใหญ่พบตั้งแต่เด็ก บางโรคพบว่ามีอาการตอนเป็นผู้ใหญ่ซึ่งโรคที่สำคัญคือ common variable immunodeficiency (CVID), CD4 lymphocytopenia และ ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องที่เกี่ยวข้องกับ anti-IFN-γ autoantibody

Common Variable Immunodeficiency (CVID)

เป็นโรคที่มี hypogammaglobulinemia โดยไม่ทราบสาเหตุ ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยในวัยผู้ใหญ่[39] พบในชายและหญิงใกล้เคียงกัน อายุที่พบ

ตารางที่ 94.6 ความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อก่อโรคและภาวะ immunodeficiency ในผู้ใหญ่ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 38)

ภูมิคุ้มกันที่บกพร่อง	ตัวอย่างโรค	เชื้อก่อโรค
B cell	Common variable immunodeficiency	Encapsulated organisms *Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Giardia lambria* *Campylobacter* spp.
T cell	AIDS, chronic mucocutaneous candidiasis	Fungi: *Candida, Cryptococcus, Pneumocystis* Virus: CMV, herpes simplex, varicella-zoster Mycobacteria *Staphylococcus aureus* Aspergillus Nocardia
Neutrophil	Neutropenia, chronic granulomatous disease	Gram-negative bacteria
Complement	Terminal complement deficiency (C5-C9)	*Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhea*
	Early complement deficiency (C2, C4, C3)	Encapsulated organisms (same as B-cell deficiency)
NK cell	NK cell deficiency	Herpes virus, human papilloma virus

ตารางที่ 94.7 ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดทุติยภูมิ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 38)

ภาวะทุพโภชนาการ
การติดเชื้อเอชไอวี
โรคมะเร็ง
การได้รับยากดภูมิคุ้มกัน
Immunomodulatory agent
Rituximab (มีผลต่อ B cell)
Infliximab, etanercept, adalimumab, anakinra (มีผลต่อ T cell)
ภาวะ hypogammaglobulinemia ที่เกิดจากยาบางชนิด
ยากันชัก เช่น diphenylhydantoin, carbamazepine, valproate)
การสูญเสียของโปรตีนซึ่งมักจะมี IgG ต่ำแต่ IgA และ IgM อยู่ในเกณฑ์ปกติ
Nephrotic syndrome, protein-losing enteropathy, severe burn
Metabolic disease
Diabetes, severe liver disease, uremia

บ่อยประมาณ 26-30 ปี เชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อคือ *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* และ *Staphylococcus* ผู้ป่วยอาจจะมีการติดเชื้ออื่นๆ เช่น

- Infectious diarrhea จากเชื้อ *Giardia*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* และ Rotavirus
- การติดเชื้อที่มาตามกระแสเลือด ได้แก่ sepsis, meningitis, septic arthritis และ osteomyelitis

ผู้ป่วย CVID พบมีอุบัติการณ์ของโรคออโตอิมมูนเพิ่มขึ้น ได้แก่ autoimmune hemolytic anemia, SLE, rheumatoid arthritis, autoimmune thyroiditis และ inflammatory bowel disease เป็นต้น[40]

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัย CVID คือการตรวจพบระดับ serum IgG ที่ต่ำ ระดับ IgA และ IgM อยู่ในระดับต่ำ จำนวน B และ T lymphocyte อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ผู้ป่วยจะมีการตอบสนองต่อวัคซีนชนิดโปรตีน (เช่น tetanus) และชนิด polysaccharide (เช่น pneumococcal) ต่ำกว่าปกติ[41] การวินิจฉัยโรค CVID ต้องแยกจาก hypogammaglobulinemia ที่เกิดร่วมกับสาเหตุอื่นเช่น chronic lymphocytic leukemia, thymoma (Good's syndrome)[42] การสูญเสียโปรตีนทางปัสสาวะหรือทางเดินอาหาร และการใช้ยาบางอย่าง เช่น phenytoin และ cyclophosphamide

การรักษา CVID คือการให้ intravenous immunoglobulin (IVIg) 400 มก./กก. เดือนละครั้ง

CD4 lymphocytopenia

เป็นภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องของ T cell[43] ผู้ป่วยจะมีจำนวนลิมโฟไซต์ต่ำ ระดับ CD_4 ต่ำและตรวจไม่พบเชื้อเอชไอวี ผู้ป่วยมักจะมีการติดเชื้อในกลุ่ม mycobacteria และเชื้อฉวยโอกาสอื่น เช่น เชื้อรา สาเหตุของภาวะ CD_4 ต่ำนี้สันนิษฐานว่าอาจเกิดจากการติดเชื้อที่เป็นอยู่ หรือบางรายไม่ทราบสาเหตุ ระดับ CD_4 ที่ต่ำนั้นอาจจะเกิดขึ้นก่อนและเป็นเหตุให้เกิดการติดเชื้อตามมาก็ได้ ในผู้ป่วยที่ CD_4 ต่ำซึ่งมีสาเหตุมาจากการติดเชื้อนั้น เมื่อหายจากการติดเชื้อแล้วระดับ CD_4 ก็จะกลับมาเป็นปกติ

Anti-IFN-γ autoantibody

ล่าสุดมีรายงานกลุ่มผู้ป่วยจากประเทศไทยและประเทศแถบเอเชีย[44] ซึ่งติดเชื้อคล้ายผู้ป่วยที่มี CMI defect และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่พบเชื้อเอชไอวี ผู้ป่วยเหล่านี้จะติดเชื้อ nontuberculous mycobacterium (NTM) ชนิดแพร่กระจาย และบางรายจะติดเชื้อฉวยโอกาสร่วมด้วยเช่น penicillosis, histoplasmosis, salmonellosis, cryptococcosis เป็นต้น มักมีต่อมน้ำเหลืองที่คอโตร่วมด้วย การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบมี anti-IFN-γ autoantibody เป็นบวก IFN-γ เป็น cytokine สำคัญในการกระตุ้นการทำงานของ macrophage เพื่อกำจัด intracellular organism สาเหตุของการเกิดออโตแอนติบอดีนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด การรักษาผู้ป่วยเหล่านี้นอกจากจะต้องให้ยาปฏิชีวนะในเบื้องต้นแล้วยังอาจจะต้องให้ยาปฏิชีวนะต่อเนื่องในระยะยาวเพื่อควบคุมไม่ให้เกิดการติดเชื้อ NTM ซ้ำ ปัจจุบันยังไม่มียาที่ใช้รักษาเพื่อให้ระดับออโตแอนติบอดีลดลงหรือหายไป ยาซึ่งยังอยู่ในขั้นตอนการวิจัย ได้แก่ anti-CD_{20} (rituximab) เป็นต้น

การสืบค้น

การสืบค้นเบื้องต้นเพื่อวินิจฉัย immunodeficiency นั้นประกอบด้วย

- CBC
- Blood glucose, creatinine, liver function test
- Urinalysis
- Anti-HIV

- ภาพถ่ายรังสีเพื่อค้นหาการติดเชื้อที่ไซนัสและปอด สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องแอนติบอดีหรือ hypogammaglobulinemia ซึ่งอาจจะไม่สามารถผลิตแอนติบอดีได้นั้น การตรวจแอนติบอดีเพื่อวินิจฉัยโรค เช่น anti-HCV หรือ anti-HIV อาจให้ผลลบได้ จึงควรส่ง viral load แทน

การสืบค้นทางระบบภูมิคุ้มกันแบ่งเป็นการตรวจเซลล์ต่างๆ ในระบบภูมิคุ้มกันดังนี้[45]

1. **B-lymphocyte**

- ตรวจระดับอิมมูโนโกลบูลินชนิดต่างๆ ได้แก่ IgG, IgA, IgM และ IgE
- ตรวจนับจำนวนของเซลล์
- ตรวจการตอบสนองของระดับแอนติบอดีต่อวัคซีนชนิดต่างๆ

2. **T-lymphocyte**

- ตรวจนับจำนวน T cell (CD3),T-helper cell (CD4) และ cytotoxic T-cell (CD8)
- ตรวจ delay hypersensitivity skin test เพื่อทดสอบการทำงานของ T-cell

3. **Phagocyte**

- ตรวจ CBC เพื่อดูจำนวนนิวโตรฟิล
- ตรวจ respiratory burst โดยใช้ flow cytometry

4. **Complement** ตรวจ CH50 เพื่อคัดกรองในเบื้องต้น

โดยสรุป การวินิจฉัยภาวะ immunodeficiency อาศัย high index of suspicion โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ผิดปกติ การสืบค้นเบื้องต้น รวมไปถึงการตรวจ anti-HIV สามารถทำได้ในโรงพยาบาลทั่วไป หากต้องส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ซับซ้อนขึ้นควรส่งต่อไปยังผู้เชี่ยวชาญต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Tomooka LT, Murphy C, Davidson TM. Clinical study and literature review of nasal irrigation. Laryngoscope 2000;110:1189-93.
2. Ratner PH, van Bavel JH, Martin BG, et al. A comparison of the efficacy of fluticasone propionate aqueous nasal spray and loratadine, alone and in combination, for the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Fam Pract 1998; 47:118-25.
3. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 1998; 317:1624-9.
4. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF Jr, et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. Allergy Asthma Proc 2002;23:407-13.
5. Bui CM, Chen H, Shyr Y, et al. Discontinuing nasal steroids might lower intraocular pressure in glaucoma. J Allergy Clin Immunol 2005;116:1042-7.
6. Di Lorenzo G, Pacor ML, Pellitteri ME, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 2004;34:259-67.
7. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1187-94.
8. Kaiser HB, Findlay SR, Georgitis JW, et al. The anticholinergic agent, ipratropium bromide, is useful in the treatment of rhinorrhea associated with perennial allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 1998;19:23-9.
9. Bonadonna P, Senna G, Zanon P, et al. Cold-induced rhinitis in skiers̆clinical aspects and treatment with ipratropium bromide nasal spray: a randomized controlled trial. Am J Rhinol 2001; 15:297-301.
10. Wood CC, Fireman P, Grossman J, et al. Product characteristics and pharmacokinetics of intranasal ipratropium bromide. J Allergy Clin Immunol 1995;95:1111-6.
11. Bronsky EA, Druce H, Findlay SR, et al. A clinical trial of ipratropium bromide nasal spray in patients with perennial nonallergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1995;95:1117-22.
12. Scadding GK. Rhinitis medicamentosa. Clin Exp Allergy 1995; 25:391-4.
13. Malm L. Pharmacological background to decongesting and anti-inflammatory treatment of rhinitis and sinusitis. Acta Otolaryngol Suppl 1994;515:53-5; discussion 55-6.
14. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. J Allergy Clin Immunol 1998;102:558-62.
15. Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. N Engl J Med 1999; 341:468-75.
16. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, et al. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. J Allergy Clin Immunol 1993;92:6-15.
17. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis.

Allergy 2005;60:4-12

18. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2000;55:116-34.
19. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 2008;63 Suppl 86:8-160.
20. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2006;61:316-20.
21. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. Clin Exp Allergy 2007;37:631-50.
22. Kulthanan K, Jiamton S, Gorvanich T, et al. Autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria: prevalence, correlation and clinical implications. Asian Pac J Allergy Immunol 2006; 24:201-6
23. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. N Engl J Med 2004;2203-17.
24. Bleehen SS, Thomas SE, Greaves MW, et al. Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre randomized double-blind study. Br J Dermatol 1987;117:81-8.
25. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. N Engl J Med 2002;346:175-9.
26. Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study. J Allergy Clin Immunol 2002;110:484-8.
27. Sheikh J. Advances in the treatment of chronic urticaria. Immunol Allergy Clin North Am 2004;24:317-34, vii-viii.
28. Lieberman P. Anaphylaxis. In: Adkinson NFJ, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, Simons FER, ed. Middleton's Allergy: principles and practice. St Louis: Mosby, Inc; 2009: 1027-49.
29. Jirapongsananuruk O, Bunsawansong W, Piyaphanee N, et al. Features of patients with anaphylaxis admitted to a university hospital. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;98:157-62.
30. Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:217-226; quiz 226, 258.
31. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol 2006;117:391-7.
32. Laroche D, Vergnaud MC, Sillard B, et al. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase. Anesthesiology 1991;75:945-9.
33. Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. J Allergy Clin Immunol 2007;120:S2-24.
34. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. Immunol Allergy Clin North Am 2006;26:451-63.
35. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. J Allergy Clin Immunol 2001;108:871-3.
36. Kaliner M, Shelhamer JH, Ottesen EA. Effects of infused histamine: correlation of plasma histamine levels and symptoms. J Allergy Clin Immunol 1982;69:283-9.
37. Oswalt ML, Kemp SF. Anaphylaxis: office management and prevention. Immunol Allergy Clin North Am 2007;27:177-191, vi.
38. Azar AE, Ballas ZK. Evaluation of the adult with suspected immunodeficiency. Am J Med 2007;120:764-8.
39. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94:S1-63.
40. Sicherer SH, Winkelstein JA. Primary immunodeficiency diseases in adults. JAMA 1998;279:58-61.
41. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol 1999;92:34-48.
42. Tarr PE, Sneller MC, Mechanic LJ, et al. Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (Good syndrome). Report of 5 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2001;80:123-33.
43. Walker UA, Warnatz K. Idiopathic CD4 lymphocytopenia. Curr Opin Rheumatol 2006;18:389-95.
44. Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, Suputtamongkol Y, Kiertiburanakul S, Shaw PA, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. N Engl J Med 2012;367:725-34.
45. Fleisher TA, Oliveira JB. Functional and molecular evaluation of lymphocytes. J Allergy Clin Immunol 2004;114:227-34.

95 Acute Intoxication

สัมมน โฉมฉาย

บทนำ

ภาวะพิษเฉียบพลันเป็นภาวะฉุกเฉินที่พบได้บ่อย เนื่องจากสารเคมีและยาที่เกี่ยวข้องมีความหลากหลาย ทำให้แพทย์มักรู้สึกขาดความมั่นใจว่าจะดูแลผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม ข้อเท็จจริงพื้นฐานที่แพทย์ควรทราบในการดูแลผู้ป่วยที่เหมาะสมคือ สาเหตุและกลไกที่ผู้ป่วยพิษเฉียบพลันเสียชีวิต คือ

- การซึมและหมดสติ อาจทำให้ผู้ป่วยหายใจช้าลงจนถึงหยุดหายใจ หรือสูญเสียความสามารถในการป้องกันทางเดินหายใจตามปกติจนเกิดการสูดสำลักหรือการอุดกั้นการหายใจ
- ระบบไหลเวียนล้มเหลว จากหลายกลไกเช่น การบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ สูญเสียสารน้ำ หลอดเลือดส่วนปลายขยายตัว และหัวใจเต้นผิดจังหวะ
- การชัก การเคลื่อนไหวผิดปกติ (movement disorder) และกล้ามเนื้อเกร็ง ทำให้เกิดผลแทรกซ้อน เช่น rhabdomyolysis, hyperthermia, aspiration, lactic acidosis และ hyperkalemia เป็นต้น
- การทำลายอวัยวะสำคัญต่างๆ เช่น fulminant hepatitis, pulmonary edema และ cellular hypoxia จากการยับยั้ง aerobic metabolism
- การบาดเจ็บและอุบัติเหตุ จากภาวะการรู้สติลดลงหรือพฤติกรรมผิดปกติจากผลของยาและสารพิษต่างๆ

จากข้อเท็จจริงดังกล่าวเห็นได้ว่าการดูแลประคับประคองและรักษาตามอาการเป็นกุญแจสำคัญที่จะป้องกันการเสียชีวิตของผู้ป่วยพิษเฉียบพลัน ดังนั้นการดูแลผู้ป่วยที่สัมผัสสารพิษจึงมีหลักแม่บทเช่นเดียวกับผู้ป่วยฉุกเฉินอื่นๆ ได้แก่ เริ่มจากการกู้ชีพเบื้องต้นอันประกอบด้วย การดูแลทางเดินหายใจ (airway) การหายใจ (breathing) และระบบไหลเวียน (circulation) แต่อาจมีความแตกต่างในรายละเอียดบางประการ ได้แก่

1. ทางเดินหายใจ (airway) การใส่ท่อช่วยหายใจโดยใช้ยาคลายกล้ามเนื้อช่วยอาจต้องพิจารณาข้อห้ามใช้ succinylcholine และต้องเปลี่ยนไปใช้ยาอื่นแทน เช่น vecuronium ได้แก่

- ผู้ป่วยพิษออร์กาโนฟอสเฟตหรือคาร์บาเมตเพราะว่าสารพิษนี้ยับยั้งเอนไซม์ butyrylcholinesterase (pseudocholinesterase) ซึ่งทำหน้าที่กำจัดยา succinylcholine ภาวะพิษออร์กาโนฟอสเฟตหรือคาร์บาเมตจึงทำให้ succinylcholine ออกฤทธิ์นานขึ้น มีรายงานว่าอาจออกฤทธิ์นานหลายสิบชั่วโมงได้
- ผู้ป่วยที่มี hyperkalemia หรือภาวะพิษที่ทำให้เกิด hyperkalemia เช่น ภาวะพิษจาก cardiac glycoside หรือกรด hydrofluoric
- ผู้ป่วยที่มีหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิด rhabdomyolysis เช่น ภาวะพิษจากสาร sympathomimetic และสารกระตุ้นต่างๆ

2. การหายใจ (breathing) ในการช่วยหายใจผู้ป่วยด้วย ambu bag หรือเครื่องช่วยหายใจ ผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องได้รับการหายใจมากกว่าปกติ เช่น ผู้ป่วยพิษ salicylate ซึ่งอาจเกิด metabolic acidosis และร่างกายต้องชดเชยด้วยการหายใจเร็วและลึกเพื่อให้เกิด respiratory alkalosis ข้อผิดพลาดที่พบบ่อยในกรณีนี้ได้แก่ การที่แพทย์ตั้ง minute ventilation ของผู้ป่วยเท่ากับคนปกติทำให้เกิด relative respiratory acidosis เมื่อผู้ป่วยมีภาวะเลือดเป็นกรดแล้วสารพิษ salicylate จะผ่านเข้าสู่สมองได้มากขึ้นและเกิดภาวะพิษมากขึ้นมาก

3. ระบบไหลเวียน (circulation) การกู้ชีพในผู้ป่วยภาวะพิษที่นานกว่าผู้ป่วยทั่วไปอาจช่วยชีวิตผู้ป่วยได้ มีรายงานการนวดหัวใจเป็นชั่วโมงในผู้ป่วยภาวะพิษแล้วรอดชีวิตโดย มีผลลัพธ์ต่อระบบประสาทกลางที่ดีได้ ดังนั้นแพทย์อาจพิจารณาดำเนินการกู้ชีพผู้ป่วยภาวะพิษนานกว่าปกติ

การประเมินและวินิจฉัยภาวะพิษ

เมื่อผู้ป่วยได้รับการประเมินและดูแลภาวะวิกฤตเบื้องต้นแล้ว ขั้นตอนต่อไปได้แก่ การประเมินและวินิจฉัยภาวะพิษเพื่อให้ได้ข้อมูลที่จำเป็น เช่น ผู้ป่วยมีภาวะพิษชนิดใด รุนแรงเท่าใด สัมผัสสารพิษทางไหน

(ปาก การหายใจ ผิวหนัง) เกิดเหตุเมื่อใด และเหตุผลที่สัมผัสสารพิษ (ตั้งใจทำร้ายตนเอง ถูกทำร้าย หรืออุบัติเหตุ) อาการสำคัญผู้ที่ป่วยภาวะพิษมาห้องฉุกเฉินแบ่งได้เป็น 2 กรณีหลักๆได้แก่ การมีประวัติสัมผัสสารพิษ และการมีอาการจากภาวะพิษ ซึ่งในกรณีหลังนี้ผู้ป่วยอาจมีหรือไม่มีประวัติสัมผัสสารพิษก็ได้ แพทย์ควรตระหนักว่าลักษณะทางคลินิกของภาวะพิษส่วนใหญ่มักคล้ายคลึงกับโรคหรือภาวะอื่นๆ เช่น ภาวะหมดสติ หรือ metabolic acidosis เป็นต้น ดังนั้นการวินิจฉัยผู้ป่วยจึงอยู่บนพื้นฐานของการพบความผิดปกติ วินิจฉัยแยกโรค และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสม

อาการทางคลินิก

มีการจัดกลุ่มอาการ อาการแสดง และการตรวจพบทางห้องปฏิบัติการ เป็นกลุ่มอาการทางพิษวิทยาหรือ toxidrome (toxic syndrome) แสดงดัง**ตารางที่ 95.1** ซึ่ง

ตารางที่ 95.1 Toxidrome ที่พบบ่อย

Toxidrome	ลักษณะทางคลินิก	สารพิษ	การดูแลรักษา และข้อควรระวัง
Alpha-adrenergic	Hypertension (HT), (reflex) bradycardia, mydriasis, diaphoresis	Pseudoephedrine, phenylpropanolamine	• รักษาด้วย phentolamine, sodium nitroprusside • ไม่ควรให้ atropine เพื่อแก้ bradycardia
Sympathomimetic	HT, tachycardia, hyperthermia, agitation and confusion, tremor, mydriasis, diaphoresis, decreased bowel movement	Amphetamine, cocaine	• รักษา HT ด้วย phentolamine, sodium nitroprusside และ อาจให้ beta-blocker เช่น intravenous propranolol ร่วมด้วย • ห้ามรักษาด้วย beta-blocker อย่างเดียว • รักษา hyperthermia
Sympatholytic	Alteration of consciousness, bradypnea, bradycardia-apnea, miosis, hypotension, decreased bowel sound	Opiate and opioid, Imidazoline (clonidine, tetrahydrazoline, oxymetazoline)	• Airway protection and ventilatory support • Naloxone for depressed respiratory rate • Volume replacement and vasopressor เพื่อแก้ hypotension
Cholinergic (nicotinic + muscarinic)	HT and tachycardia (early), hypotension and bradycardia (late), coma, diaphoresis, increased secretion (bronchial, saliva, tear), diarrhea, bronchospasm, increased peristalsis, muscle fasciculation & weakness, alteration of consciousness	Organophasphate, carbamates, physostigmine	• ตรวจ cholinesterase activity • Atropine and pralidoxime
Anticholinergic	HT, tachycardia, hyperthermia, agitation and confusion, dry mucosa, mydriasis, dry skin, decreased bowel movement and urine retention	Atropine, scopolamine, benztropine, antihistamine, tricyclic antidepressant	• รักษา agitation ด้วย benzodiazepine • ตรวจ ECG • ให้ physostigmine ได้เมื่อไม่มี sodium channel blockade ECG toxidrome เท่านั้น • รักษา hyperthermia
Wide-anion gap metabolic acidosis	สาเหตุ: A MUDPILE: Alcoholic ketoacidosis, Aspirin (และ salicylates), Methanol, Uremia, Diabetic ketoacidosis, Phenformin และ metformin ในผู้ป่วยที่ไตทำงานผิดปกติ, Isoniazid ในผู้ที่ชักจาก isoniazid poisoning, Lactic acidosis [hypoxia, shock, systemic asphyzxiants-cyanide, carbon monoxinde], Ethylene glycol		• แก้ปัญหาที่สาเหตุ โดยการหาสาเหตุทางพิษวิทยามีดังนี้ • การตรวจ eye ground สังเกตสีของ retinal artery และ vein (สีแดงเท่ากันในกรณี cyanide) • การตรวจทางห้องปฏิบัติการ: salicylate level, osmolarity gap (methanol และ ethylene glycol), urine oxalate crystal (ethylene glycol), paired arterial & venous blood gas (cyanide), carboxyhemoglobin • Empirical treatment: pyridoxine 5 กรัมฉีดทางหลอดเลือดดำใน 5 นาที ในผู้ที่กำลังชัก (อาจเกิดจาก isoniazid)

กลุ่มอาการเหล่านี้อาจบ่งชี้ถึงสาเหตุหรือกลุ่มของสาเหตุ ทำให้ขอบเขตการสมมุติฐานวินิจฉัยแยกโรคแคบลง และชี้แนะการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการได้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. การตรวจทั่วไป ที่อาจช่วยประเมินความรุนแรงของภาวะพิษหรือช่วยบ่งชี้ toxidrome คือ อิเล็กโตรไลต์ ครีอะตินีน เอนไซม์ตับ การวิเคราะห์ก๊าซในหลอดเลือดแดง ข้อบ่งชี้ในการตรวจเหล่านี้ ได้แก่ ประวัติการสัมผัสสารพิษที่มีพิษต่อตับและไต หรือผู้ป่วยมีอาการพิษจากสารที่ยังไม่ทราบชนิด

2. การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) ข้อบ่งชี้คือ ประวัติสัมผัสสารพิษที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดปกติ หรือการนำไฟฟ้าในหัวใจผิดปกติ หรือผู้ป่วยมีอาการพิษจากสารที่ยังไม่ทราบชนิด การตรวจ EKG ในหลายกรณีสามารถนำไปสู่การวินิจฉัยและการรักษาได้ (**ตารางที่ 95.2**)

3. การตรวจทางพิษวิทยาคลินิก

3.1 การตรวจเชิงคุณภาพ (qualitative test) ส่วนใหญ่ตรวจในปัสสาวะ เพราะให้ผลตรวจไว จุด

ตารางที่ 95.2 Electrocardiographic toxidrome

ECG Toxidrome	ECG sign	สารพิษ	การรักษา
Digitalis therapeutic effects	• T wave changes (flatting, inversion, biphasic), U wave • ST segment depression • QT interval shorting • PR interval prolongation	Digitalis	-
Digitalis toxicity	• Ectopic rhythms/ triggered automaticity - Atrial tachycardia with block, - nonparoxysmal junctional tachycardia - PVC - VT, flutter, VF - Bidirectional VT • Sinoatrial arrest • AV block (with/ without ectopic rhythm)	Digitalis, oleander, toad venom	Lidocaine, phenytoin, digoxin-specific immunoglobulin
Beta-adrenergic blocker, calcium channel blocker	• Bradyarrhythmia • AV block	Beta-adrenergic blocker, calcium channel blocker	Glucagon, calcium
Lithium	• T wave flattening and inversion, U wave both at therapeutic and toxic levels • Sinus node dysfunction (bradycardia, junctional escape rhythm)	Lithium	Hemodialysis if indicated • Seizure • Coma • Impaired renal function
Sodium channel blockade	• Sinus tachycardia • Widening of the QRS interval • Rightward deviation of the terminal 40-msec frontal plane QRS vector (prominent R in aVR) • Prolonged QT interval	Tricyclic antidepressant, antipsychotic (thioridazine and mesoridazine), diphenhydramine, cocaine, carbamazepine, propranolol, propoxyphene, quinine, Class 1a and 1 c anti-arrhythmic Physostigmine is contraindicated.	$NaHCO_3$, NaCl (bolus) Indication: 1. R in aVR > 3 mv. 2. R/S in aVR > 0.7 3. QRS interval > 120 msec 4. VT, VF
Hydrofluoric acid	• Prolonged QRS and QT interval		

ตารางที่ 95.3 การตรวจทางห้องปฏิบัติการพิษวิทยาคลินิก

การตรวจ	ข้อบ่งชี้	การนำผลไปใช้
Serum paracetamol level	1. ประวัติได้รับยา paracetamol เกินขนาดเฉียบพลัน 2. มีเอนไซม์ผิดปกติและสงสัยภาวะ paracetamol เกินขนาด	ในภาวะเกินขนาดเฉียบพลัน แปลผลด้วย Matthew-Rumack Nomogram และใช้ treatment line ในกรณีสงสัยภาวะตับอักเสบจาก paracetamol อาจช่วยยืนยันการได้รับยา paracetamol
Serum iron level	1. ประวัติได้รับยาที่มีเหล็กเกินขนาด 2. มีอาการ acute hemorrhagic gastroenteritis	หาก serum iron 500 ไมโครกรัม/ดล. หรือกรณีที่มีอาการร่วมกับมี serum iron 350 ไมโครกรัม/ดล. ให้การรักษาด้วย intravenous deferroxamine
Urine paraquat test (urine dithionite test)	ประวัติได้รับ paraquat หรือยาฆ่าวัชพืชที่ไม่ทราบชนิด	หากได้ผลบวกผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิด moderate toxicity (หรือภาวะพิษที่รุนแรงกว่า) และควรได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ผลตรวจเป็นลบจากตัวอย่างตรวจที่เก็บภายใน 2-24 ชม.หลังการสัมผัสบ่งชี้ว่าผู้ป่วยไม่ได้สัมผัส paraquat ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก
Serum salicylate level	1. ประวัติได้รับยา salicylate เกินขนาด 2. ผู้ป่วยที่ได้ salicylate และมีอาการของภาวะพิษ เช่น tinnitus, pulmonary edema หรือ wide anion gap metabolic acidosis ที่ไม่ทราบสาเหตุ	Therapeutic range = 10-20 มก./ดล. ผู้ป่วยภาวะ chronic salicylate intoxication อาจมีระดับยาสูงกว่า therapeutic range เพียงเล็กน้อย
Serum theophylline level	1. ประวัติได้รับยา theophylline เกินขนาด 2. ผู้ป่วยได้ theophylline และมีอาการของ sympathomimietic toxidrome, seizure, hypokalemia, hypophosphatemia และ hyperglycemia	Therapeutic range = 10-20 มก./ลิตร ผู้ป่วยภาวะ chronic theophylline intoxication อาจมีระดับยาประมาณ 35-40 มก./ลิตร
Serum lithium level	1. ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยา lithium เกินขนาด 2. ผู้ป่วยที่ได้ lithium และมีอาการ คลื่นไส้ อาเจียน ซึมลง tremor, rigidity และ ECG sign	Therapeutic range = 0.4-1.2 mEq/L ผู้ป่วยภาวะ chronic lithium intoxication อาจมีระดับยาสูงกว่า therapeutic range เพียงเล็กน้อย
Serum osmolarity	1. ผู้ป่วยมีประวัติได้รับ methanol, ethylene glycol 2. ผู้ป่วยที่มีภาวะ wide anion gap metabolic acidosis ที่ไม่ทราบสาเหตุ	ใช้คำนวนหา osmolarity gap • osmolarity gap = measured osm-calculated osm • calculated osmarity = 2[Na] + [glucose]/2.8 + [BUN/2.8] • normal osmolarity gap = -2 ถึง 10 mosm/L • methanol และ ethylene glycol อาจทำให้ osmolarity gap กว้างกว่าปกติ
Methemoglobin	Central cyanosis ที่ไม่ตอบสนองต่อออกซิเจน และมีอาการขาดออกซิเจน เช่น เวียนศีรษะ หายใจ-ชีพจร เร็ว ซึม	ใช้ตัดสินการรักษาร่วมกับอาการทางคลินิก
Carboxyhemoglobin	มีอาการขาดออกซิเจน และมีประวัติสัมผัส carbon monoxide	ใช้ตัดสินการรักษาร่วมกับอาการทางคลินิก
Cholinesterase activity	ผู้ป่วยมี cholinergic toxidrome	ภาวะพิษเฉียบพลันเกิดในรายที่มี cholinesterase activity < 50% ของปกติ
Serum digoxin level	มีลักษณะทางคลินิกของภาวะพิษเช่น คลื่นไส้ อาเจียน สับสน hyperkalemia และ EKG toxidrome	Therapeutic range ของ digoxin = 0.5-2 นาโนกรัม/มล. ผู้ป่วยภาวะ chronic digoxin intoxication อาจมีระดับยาสูงกว่า therapeutic range เพียงเล็กน้อย

ประสงค์เพื่อช่วยยืนยันว่าอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยอาจเกิดจากสารพิษที่สงสัยได้ ตัวอย่างการตรวจเหล่านี้ ได้แก่ benzodiazepine, cocaine, amphetamine และ opiate

3.2 การตรวจเชิงปริมาณ (quantitative test)

- เพื่อประเมินความเสี่ยงของภาวะพิษที่ยังไม่แสดงอาการทางคลินิก แต่มีการรักษาที่อาจลดภาวะพิษดังกล่าวได้ ตัวอย่างของการตรวจประเภทนี้ ได้แก่ serum paracetamol และ iron และ urine paraquat test
- เพื่อยืนยัน toxidrome ที่ต้องสงสัย เช่น serum salicylate, theophylline, lithium, digoxin, ethylene glycol, methemoglobin, carboxyhemoglobin, iron, methanol และ cholinesterase activity (**ตารางที่ 95.3**)

การชำระการปนเปื้อน (Decontamination)

หลังจากดำเนินการเพื่อวินิจฉัยแล้ว แพทย์ควรดูแลประคับประคองผู้ป่วยตามอาการ ขณะเดียวกันควรชำระการปนเปื้อนด้วย โดยอาจแบ่งเป็นกรณีได้ดังนี้

การสัมผัสสารพิษทางปาก

ผู้ที่ได้รับสารพิษทางปากควรได้รับการชำระการปนเปื้อน (gastrointestinal decontamination) ด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งดังนี้

1. การสวนล้างกระเพาะอาหาร (gastric lavage)

มีข้อบ่งชี้ในผู้ที่ได้รับสารพิษทางปากมา < 60 นาที แต่มีข้อห้ามในผู้ที่หมดสติหรือกำลังชักและไม่ได้ใส่ท่อช่วยหายใจ ได้รับสารพิษในรูป sustain-released tablet เนื่องจากจะดูดเม็ดยาไม่ออก และผู้ที่ได้รับกรด ด่าง หรือมีฤทธิ์กัด หรือเป็นกลุ่มน้ำมันไฮโดรคาร์บอน

วิธีการ

- หากผู้ป่วยหมดสติหรือชักควรใส่ท่อช่วยหายใจเพื่อป้องกันการสูดสำลัก
- จัดท่าผู้ป่วยให้นอนตะแคงซ้าย
- ใส่ nasogastric (NG) tube
- ดูดสารตกค้างในกระเพาะอาหารให้มากที่สุดเท่าที่ทำได้ด้วย syringe
- ใส่ activated charcoal 50 กรัม (1 กรัม/กก.)
- ใส่น้ำที่อุณหภูมิห้อง 200-300 มล. ทาง NG tube และดูดน้ำออก ทำซ้ำและใช้สารน้ำอย่างน้อย 2,000 มล. หรือไม่มีสารตกค้างใดในน้ำที่ดูดออกมา

ผลไม่พึงประสงค์ การบาดเจ็บที่จมูก การบาดเจ็บหรือทะลุของหลอดอาหารหรือกระเพาะอาหาร และการ

ตารางที่ 95.4 การเร่งการขับถ่ายจากร่างกาย (enhancement of elimination)

Enhancement of elimination	วิธีทำ	ข้อบ่งชี้	ข้อห้ามทำ/ผลแทรกซ้อน
Multiple-dose activitaed charcoal	Activated charcoal 20-30 กรัม (0.5-1 กรัม/กก.) ทุก 2-3 ชม.	ภาวะพิษจาก carbamazepine, dapsone, quinidine, phenobarbital, phenytoin, theophylline และ valproic acid	ภาวะอิเลียสและลำไส้อุดตัน
Uninary alkalinization	ให้ 7.5% sodium bicarbonate 50 มล. ทางหลอดเลือดดำ ตามด้วยหยดสารละลาย 7.5% sodium bicarbonate 150 มล. ผสมใน 5%DW ทางหลอดเลือดดำในอัตรา 150-200 มล./ชม. ติดตามให้ได้ pH ของปัสสาวะ > 7.5	ภาวะพิษจาก phenobarbital และ salicylate	ห้ามทำในภาวะไตวาย ผลแทรกซ้อนได้แก่ volme overload, alkalosis, hypokalemia และ hypomagnesemia
Hemodialysis	ทำ hemodialysis	ภาวะพิษจาก ethylene glycol, lithium, methanol, phenobarbital potassium, salicylate, theophylline และ valproic acid	ความดันโลหิตต่ำ

สูดสำลัก

2. การบริหารผงถ่านหนึ่งครั้ง (single dose activated charcoal)

มีข้อบ่งชี้ในผู้ที่ได้รับสารพิษทางปากทุกรายจะได้ผลดีที่สุดใน 2-4 ชม. แต่มีข้อห้ามในผู้ที่หมดสติหรือกำลังชักและไม่ได้ใส่ท่อช่วยหายใจ ผู้ที่ได้รับสารพิษที่ เป็นกรดด่าง หรือมีฤทธิ์กัด หรือสารกลุ่มน้ำมันและไฮโดรคาร์บอน

วิธีการ ผสม activated charcoal 50 กรัม (1 กรัม/กก.) ในน้ำ 500 มล. (ประมาณ 10 มล./ charcoal 1 กรัม) แล้วบริหาร charcoal ทาง NG tube หรือให้ดื่ม

ผลไม่พึงประสงค์ อาจทำให้ท้องผูก

3. การล้างท้อง (whole bowel irrigation)

มีข้อบ่งชี้ในผู้ที่ได้รับสารพิษในรูป sustain-released tablet หรือได้รับสารพิษที่ไม่ถูกดูดซึมด้วยผงถ่าน เช่น โลหะหนัก เหล็ก และเกลืออนินทรีย์ เป็นต้น แต่มีข้อห้ามในผู้ป่วยที่หมดสติหรือชักและไม่ได้ใส่ท่อช่วยหายใจ และผู้ที่มีภาวะอิเลียส หรือลำไส้อุดตัน

วิธีการ คือ ผสมสารเหลวเตรียมลำไส้ชนิด polyethyleneglycol (PEG) in balanced electrolyte บริหารทางการดื่มหรือ NG tube ในอัตรา 2 ลิตร/ชม. หรือ 35 มล./กก./ชม. ในเด็กให้ทำจนกระทั่งสารน้ำที่ออกทางทวารหนักมีลักษณะใส ไม่มีสีเหมือนสารละลายที่บริหารเข้าไป

ผลไม่พึงประสงค์ คลื่นไส้ อาเจียน และการสูดสำลัก

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยากำจัดวัชพืชพาราควอททางปาก ในทางทฤษฎีอาจพิจารณาให้ให้ 15% Fuller earth 1,000 มล. หรือ 7% Bentonite 2,000 มล. ซึ่งมีคุณสมบัติจับสารพิษพาราควอทได้ดีกว่า activated charcoal

การสัมผัสสารพิษทางผิวหนัง

ควรชำระการปนเปื้อนให้สะอาดเพื่อป้องกันการปนเปื้อนไปยังบุคลากรหรือสิ่งของและเพื่อลดการดูดซึมสารพิษเข้าสู่ร่างกาย สามารถทำได้ด้วยการใช้น้ำจำนวนมากร่วมกับสบู่และแปรงอ่อน ทำความสะอาดอย่างทั่วถึง อย่างไรก็ตามมีสารพิษบางชนิดที่ควรชำระการปนเปื้อนด้วยสารชนิดอื่นนอกจากน้ำ (ถ้ายังหาไม่ได้ให้ใช้น้ำไปก่อน) สารพิษเหล่านี้ได้แก่

1. สารกลุ่ม phenol หลังจากล้างน้ำแล้วควรพิจารณาดังนี้

- หากพื้นที่ผิวกายที่สัมผัสสารพิษ < ร้อยละ 5 สามารถใช้ 70% isopropanol (rubbing alcohol) ราดชำระล้าง
- หากพื้นที่ผิวกายที่สัมผัสสารพิษ > ร้อยละ 5 ไม่ควรใช้ 70% isopropanol (rubbing alcohol) เพราะอาจมีการดูดซึมแอลกอฮอล์และเกิดพิษได้ แต่ให้ใช้ polyethylene glycol (Colyte®) หรือ น้ำมันพืช หรือน้ำมันมะกอกล้างแทน

2. Hydrofluoric acid หลังจากล้างน้ำอาจใช้ calcium gluconate solution (10% calcium gluconate 50 มล. ในน้ำเกลือนอร์มัล 500 มล.) ชำระล้าง (อาจใช้ล้างตาได้ด้วยถ้ามีการสัมผัสที่ตา) และใช้ calcium gluconate gel solution (10% calcium gluconate 10 มล. ในเจล 60 มล.) ใส่ที่ผิวหนัง

การเร่งการขับถ่ายจากร่างกาย การให้ยาต้านพิษ และการติดตาม

หลังจากกู้ชีพเบื้องต้น ประเมินเบื้องต้น รักษาประคับประคอง และชำระการปนเปื้อนแล้ว แพทย์ควรติดต่อปรึกษาศูนย์พิษวิทยาเพื่อขอข้อมูลเกี่ยวกับการดำเนินการขั้นถัดไป ซึ่งเป็นขั้นตอนที่จำเพาะสำหรับสารพิษแต่ละชนิดได้แก่ การเร่งการขับถ่ายจากร่างกาย (enhancement of elimination, **ตารางที่ 4**), การให้ยาต้านพิษ (antidote) และการติดตามอาการ

การรักษาด้วยการเร่งการขับถ่ายจากร่างกายและการให้ยาต้านพิษนั้น มีทั้งผลดีและผลเสียจากภาวะไม่พึงประสงค์จากการรักษา การตัดสินใจให้จึงต้องพิจารณาข้อบ่งชี้ ข้อห้าม ข้อดี ข้อเสีย และหลักฐานทางการแพทย์อย่างเคร่งครัด นอกจากนี้ควรตระหนักไว้ว่าผู้ป่วยที่มีประวัติสัมผัสสารพิษแต่ไม่แสดงอาการใดเลยขณะที่พบแพทย์ ไม่ได้หมายความว่าจะไม่เป็นอันตราย เพราะมีสารพิษหลายชนิดที่ไม่แสดงอาการใดๆ ในระยะแรกแต่สามารถทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้หลังจากผ่าน latent period เช่น เห็ดพิษบางชนิด และยาเบื่อหนู superwarfarin ดังนั้นการติดตามอาการอย่างเหมาะสมจึงเป็นสิ่งจำเป็น

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Part 8: advanced challenges in resuscitation. Section 2: toxicology in ECC. European Resuscitation Council. Resuscitation 2000;46:261-6.

2. Position paper: whole bowel irrigation. J Toxicol Clin Toxicol 2004;42:843-54.
3. Bosse GM, Matyunas NJ. Delayed toxidromes. J Emerg Med 1999;17:679-90.
4. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA. Position paper: Single-dose activated charcoal. Clin Toxicol 2005;43:61-87.
5. Flanagan RJ. The poisoned patient: the role of the laboratory. Br J Biomed Sci 1995;52:202-13.
6. Olson KR, Pentel PR, Kelley MT. Physical assessment and differential diagnosis of the poisoned patient. Med Toxicol 1987;2:52-81.
7. Vale JA, Kulig K. Position paper: gastric lavage. J Toxicol Clin Toxicol 2004;42:933-43.
8. Watson ID. Laboratory support for the poisoned patient. Ther Drug Monit 1998;20:490-7.

96 Skin Signs in Systemic Diseases

จรัสศรี ฬียาพรรณ
สุมนัส บุณยะรัตเวช

บทนำ

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่อยู่นอกสุดของร่างกาย การเปลี่ยนแปลงที่ปรากฏที่ผิวหนังจึงเห็นได้ง่ายกว่าอวัยวะอื่นๆ โรคที่เห็นทางผิวหนังอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของอวัยวะอื่นในร่างกาย แม้บางครั้งผู้ป่วยอาจไม่สนใจหรือไม่คิดว่าเป็นปัญหา แต่หากอายุรแพทย์มีความชำนาญและทักษะในการดูความผิดปกติของผิวหนังจะทำให้มีความสะดวกและรวดเร็วขึ้นในการสืบค้นความผิดปกติภายในร่างกายที่อาจโยงไปถึงอวัยวะและพยาธิสภาพที่จำเพาะได้ บทความนี้จะรวบรวมและกล่าวถึงโรคผิวหนังที่แสดงออกจากโรคทางกาย (skin signs in systemic diseases) ที่สามารถพบได้ในเวชปฏิบัติ แม้ว่าหลายโรคอาจพบได้น้อยถึงน้อยมากก็ตาม

สิ่งตรวจพบทางผิวหนังที่ควรทราบเพราะมีความสำคัญมี 2 อย่าง คือ ลักษณะของรอยโรคนั้นๆ ทั้ง primary และ secondary lesion รวมถึงส่วนขยายของรอยโรคนั้น และอีกประการหนึ่งคือ ตำแหน่ง เพราะโรคผิวหนังหลายๆ โรคจะมีตำแหน่งเฉพาะที่ชอบปรากฏ

Leucocytoclastic Vasculitis

(Hypersensitivity angiitis/vasculitis, Necrotizing vasculitis, Cutaneous necrotizing venulitis)

เป็นภาวะหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบ (small vessel vasculitis) ที่เกิดจากปฏิกิริยาที่ immunoglobulin จับกับ antigen แล้วไปเกาะที่ผนังหลอดเลือด มีการกระตุ้น complement ทำให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือด จะเกิดพยาธิสภาพเฉพาะที่หลอดเลือดขนาดเล็ก เช่น post-capillary venule สาเหตุที่พบได้บ่อย

1. การติดเชื้อ พบร้อยละ 15-20 เช่น ไวรัสตับอักเสบบีและซี, streptococcal, meningococcemia, subacute bacterial endocarditis เป็นต้น
2. ยา พบร้อยละ 10-15 เช่น ยา penicillin, co-trimoxazole, allopurinol เป็นต้น
3. โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน พบร้อยละ 15-20 ได้แก่ SLE, rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, Behcet's disease และ inflammatory bowel disease เป็นต้น
4. โรคมะเร็งกลุ่ม paraneoplastic vasculitis ร้อยละ 5 พบได้ใน lymphoma, leukemia, myeloma, มะเร็งปอด เป็นต้นร่วมถึง hypergammaglobulinemia
5. Idiopathic พบได้ร้อยละ 45-55 ของผู้ป่วย

ลักษณะทางคลินิก

1. จะเริ่มต้นด้วย petechiae หรือ purpura ต่อมาผื่นจะนูนขึ้นจนเห็นลักษณะที่สำคัญ คือ palpable purpura หรือ papule อาจมีอาการเฉพาะที่ซึ่งสามารถพบได้ และอาจพบมีลักษณะของ vesicle, pustule, urticaria หรือ bullae และอาจมี secondary change เช่น แตกออกเป็นแผลได้

2. ตำแหน่งที่พบบ่อย มักเกิดที่ขาหรือ dependent area หรือ pressure point คือ ขาส่วนล่าง และรอบข้อเท้า

3. อาการทางระบบภายใน ทั่วไปเช่น ไข้ ปวดข้อ ปวดเมื่อย อาการแสดงเฉพาะที่ เช่น neuritis, hematuria เป็นต้น และอาการภายในที่เกิดจากโรคที่เป็นสาเหตุ เช่นอาการของโรค SLE

ลักษณะทางคลินิกที่อาจช่วยหาสาเหตุของโรค

Vasculitis ที่เกิดจากยา สารเคมี รอยโรคส่วนใหญ่จะอยู่ที่ขาสองข้าง และกรณีที่เป็นมากจะเกิดได้ทั่วตัว, vasculititis ที่เกิดจากการติดเชื้อมักจะพบ necrosis และจำนวนผื่นจะไม่มาก, vasculitis ที่เกิดจากมะเร็ง รอยโรคมักอยู่ที่ลำตัว, vasculitis ที่เกิดจากโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันจะอยู่ที่นิ้ว มือ ศอก เท้า ส่วนที่เกิดจาก inflammatory bowel disease จะพบลักษณะ pyoderma gangrenosum ร่วมด้วย สามารถจำแนกประเภทให้เฉพาะได้อีก 6 subtype คือ

1. Serum sickness
2. Henoch-Schonlein syndrome
3. Urticarial vasculitis
4. Erythema elevatum diutinum
5. Essential mixed cryoglobulinemia
6. Hypergammaglobulinemic purpura

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การทำ skin biopsy และการตรวจ direct immuno-fluorescence จะช่วยในการวินิจฉัยที่ถูกต้อง และทำ ให้สามารถแยกประเภทของหลอดเลือดอักเสบได้ เช่น Henoch-Schonlein syndrome จะมีการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็กและติด immunoglobulin A ที่หลอดเลือด

การตรวจหาความผิดปกติของอวัยวะภายใน เช่น การตรวจปัสสาวะเพื่อหาเม็ดเลือดแดงและโปรตีน เพื่อดูว่ามีหลอดเลือดอักเสบที่ไตหรือไม่ และการตรวจหาสาเหตุ เช่น การติดเชื้อในคอ การตรวจหาไวรัสตับอักเสบบีและซี และการตรวจหา autoantibody ต่างๆ

การรักษา

1. การรักษาที่สาเหตุ เช่น ให้ยาปฏิชีวนะในกรณีที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย หรือกรณีที่เกิดจากยาก็ให้หยุดยาที่เป็นสาเหตุ

2. กรณีที่โรคไม่รุนแรง เป็นเฉพาะที่ผิวหนัง อาจพิจารณาแค่ bed rest, ยกขาสูง, ให้ยาแก้ปวด หรือให้ยาแก้แพ้ในกรณีเป็น urticarial vasculitis

3. กรณีอาการรุนแรง เช่น รอยโรคที่ผิวหนังมีเนื้อตาย, หรือมีลักษณะ ulcerative หรือมีอาการที่เกิดกับอวัยวะภายในที่รุนแรง พิจารณาให้คอร์ติโคสเตียรอยด์รูปรับประทานหรือยาฉีด

4. ยาอื่นๆ ที่ใช้รักษาได้แก่ colchicine, dapsone, รวมถึงยากดภูมิคุ้มกัน เช่น azathioprine, mycophenolate mofetil

Henoch-Schonlein Purpura (Anaphylactoid Purpura, Purpura Rheumatoide)

Henoch-Schonlein purpura (HSP) เป็น subtype ที่พบมากที่สุดของ leucocytoclastic vasculitis จึงอยู่ในกลุ่ม small vessel vasculitis โดยจะพบ IgA, C3 deposit ที่ผนังหลอดเลือดขนาดเล็ก ผู้ป่วยมักเป็นเด็กหรือวัยรุ่น มักได้ประวัติโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนนำมาก่อน พยาธิสภาพจะเกิดที่ผิวหนัง ทางเดินอาหาร ข้อ และไต

ลักษณะทางผิวหนัง

1. พบ purpuric macule หรือ papule ที่ extensor surface ของแขนขาสองข้าง โดยเฉพาะอย่างยิ่งเหนือข้อ เช่น ข้อศอก ข้อเข่า ข้อเท้า สะโพก

2. อาจพบเป็น hemorrhagic vesicle หรือ ulcer ได้

ลักษณะทางคลินิกตามระบบอื่น

1. อาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ อาการปวดท้องแบบ colic ถ่ายเป็นเลือด ในกรณีที่มีอาการปวดท้องรุนแรงร่วมกับอาการท้องผูก ท้องอืด ให้คิดถึงภาวะปวดท้องฉุกเฉินทางศัลยกรรม โดยเฉพาะอย่างยิ่ง intus-susceptions หรือ mesenteric vasculitis

2. อาการปวดตามข้อ, ข้ออักเสบ มักเป็นที่ข้อเท้า ข้อเข่า

3. อาการทางระบบทางเดินปัสสาวะ พบอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดได้ มักสัมพันธ์กับ IgA nephropathy

4. การดำเนินโรค โรคมักจะหายได้เองแม้ว่าอาจจะมีอาการเป็นๆ หายๆ ในช่วงแรก โดยมีการดำเนินโรคประมาณ 6-16 สัปดาห์ ผู้ป่วยร้อยละ 5-15 จะมีการดำเนินโรคเรื้อรัง ผู้ป่วยน้อยมากประมาณร้อยละ 1-5 จะมีการดำเนินโรคไปสู่ภาวะไตวายเรื้อรัง การกระจายของผื่นไปที่ลำตัวส่วนบนเป็นตัวบ่งชี้ว่าอาจมีการอักเสบของไตร่วมด้วย

การรักษา

1. ปัจจุบันนี้ยังไม่มีแบบแผนการให้ยารักษาที่ชัดเจน โรคนี้มักจะหายได้เอง ดังนั้นการรักษามักจะเป็นการรักษาตามอาการเป็นหลัก เนื่องจากภาวะนี้สามารถพบภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารได้จึงควรหลีกเลี่ยงยากลุ่ม NSAID

2. บทบาทของคอร์ติโคสเตียรอยด์ใน HSP อาจมีประโยชน์ในแง่อาการปวดท้อง และอาการปวดตามข้อ ส่วนพยาธิสภาพที่ผิวหนังและที่ไตพบว่าประโยชน์ยังไม่ชัดเจน แต่ก็ยังมีผู้ใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ และ/หรือ ยากดภูมิคุ้มกันในกรณีที่มีอาการทางไตรุนแรง

3. พยาธิสภาพที่ผิวหนังพบว่ายา dapsone หรือ colchicine มีประโยชน์

4. พิจารณา IVIg ในกรณีที่โรคดื้อต่อการรักษา

Pyoderma Gangrenosum

Pyoderma gangrenosum (PG) เชื่อว่าเกิดจากระบบภูมิคุ้มกัน ลักษณะที่สำคัญคือ แผล แต่อาจมีรูปแบบอื่นๆ เช่น bullous, pustular และ superficial granu-lomatous

PG พบได้ไม่บ่อย ในระยะแรกอาจแยกได้ยากจาก

การติดเชื้อบริเวณผิวหนัง โดยจะมีรอยโรคเป็นแผลที่มักกลับเป็นซ้ำ PG สัมพันธ์กับโรคหลายโรคโดยพบประมาณร้อยละ 50-70 ของผู้ป่วย PG ได้แก่ inflammatory bowel disease (IBD) ซึ่งสัมพันธ์กับ PG ได้บ่อยที่สุด, ไวรัสตับอักเสบ, leukemia, polycythemia vera, paraproteinemia, sero-positive and sero-negative arthritis เป็นต้น โดย PG จะเกิดพร้อมกับอาการของโรคที่เป็นสาเหตุหรือไม่ก็ได้

ลักษณะ PG แบบ superficial hemorrhagic bullous จะพบร่วมกับ myelodysplasia และ leukemia

ลักษณะทางผิวหนัง

1. รอยโรคจะเริ่มด้วย papule สีแดงกดเจ็บ ต่อมาจะกลายเป็น pustule และเนื้อตายตรงกลาง และในที่สุดจะแตกออกเป็นแผลลามออกอย่างรวดเร็ว

2. ลักษณะแผลจะมีขนาดตั้งแต่ไม่กี่มิลลิเมตร จนถึงหลายเซนติเมตรขอบแผลจะมีลักษณะนุ่ม สีม่วง และขอบยกนูนม้วนเข้าใน ส่วนก้นแผลจะมีหนองและเนื้อตายอยู่เซาะลึกเข้าไปใต้หนังปกติ (undermined edge)

3. ตำแหน่งมักเป็นที่ขา แต่ก็สามารถเป็นที่ตำแหน่งใดก็ได้ที่มีการขีดข่วน (pathergic reaction) การขูดหรือทำความสะอาดแผลอย่างรุนแรงกลับทำให้แผลขยายออกลามเร็วขึ้น ผู้ป่วยมักไม่มีไข้ หรืออาการแสดงของ septicemia

การดำเนินโรค

ในกรณีที่ไม่ได้รักษาแผลจะกลายเป็นแผลขนาดใหญ่ในเวลาเพียง 2-3 วัน แผลอาจขยายออกไปได้เรื่อยๆหรือหยุดชะงักไม่มีการเปลี่ยนแปลงได้เป็นเวลานาน เมื่อหายจะเป็น atrophic scar ที่มีรอยหลังจากการอักเสบ

การวินิจฉัยแยกโรค

- Deep fungal skin infection
- Iododerma, bromoderma
- แผลจาก amebiasis

โดยทั่วไป PG จะต้องวินิจฉัยโดยการแยกโรคอื่น ๆ ที่อาจจะเป็นได้ออกให้หมดก่อน จึงควรต้องส่งทำ skin biopsy ทุกรายโดยเลือกตัดที่ขอบแผล

การรักษา

1. การทำแผล, promote wound healing, ลดอาการปวด ควบคุมโรคที่อาจเป็นสาเหตุ หลีกเลี่ยงการ debridement ซึ่งอาจทำให้แผลลุกลามเพิ่มมากขึ้นได้

2. การใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ ในแผลที่มีขนาดเล็กอาจฉีดยาเข้าไปในรอยโรค แต่ถ้ารอยโรคมีขนาดใหญ่กว่า 1-2 ซม. ให้คอร์ติโคสเตียรอยด์รูป systemic

3. ยากดภูมิคุ้มกัน และยาอื่นๆ

Sweet's Syndrome
(Acute Febrile Neutrophilic Dermatosis)

เป็นโรคที่ยังไม่ทราบสาเหตุและกลไกการเกิดโรคที่แน่ชัด เป็นโรคในกลุ่ม neutrophilic dermatosis เช่นเดียวกับ PG ประกอบด้วยอาการผื่นแดงอักเสบบวมขอบเขตชัดเจน เกิดอย่างฉับพลันร่วมกับมีไข้สูง อาจมีประวัติเป็นซ้ำได้หลายๆ ครั้ง การทำ skin biopsy จะพบมีนิวโตรฟิลจำนวนมากแทรกอยู่ในชั้นหนังแท้ มีอาการตามระบบอื่นๆได้ เช่น ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ ฯลฯ การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบมีเม็ดเลือดขาวในเลือดสูง มีค่า ESR ขึ้นสูง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเป็นผู้หญิง โรคนี้สัมพันธ์กับโรคอื่นๆ หลายโรค เช่น โรคมะเร็ง (โดยเฉพาะโรคมะเร็งเม็ดเลือดชนิด myeloid leukemia นอกจากนี้ยังพบได้ในมะเร็งลำไส้ มะเร็งเต้านม), โรคติดเชื้อ (*Streptococcal pharyngitis*, *Yersiniosis*, Mycobacterial infection), ยา โดยเฉพาะ G-CSF, all-trans retinoic acid และการตั้งครรภ์ เป็นต้น โรคนี้จะตอบสนองการรักษาอย่างดีเยี่ยมต่อการให้คอร์ติโคสเตียรอยด์รูป systemic

ลักษณะทางผิวหนัง

1. ผื่นเริ่มจากตุ่มนูนแดงและขยายออกเป็น plaque, ร่วมกับอาการปวด บวม ด้วยลักษณะที่บวมมากทำให้ดูคล้าย pseudovesicle, pseudopustule (อย่างไรก็ตามผิวของ plaque อาจเกิด vesicle หรือ pustule ได้)

2. ผื่นมักเป็นที่บริเวณศีรษะ คอ และบริเวณแขน แต่ก็สามารถพบผื่นที่บริเวณใดก็ได้

ลักษณะทางคลินิกแบบอื่น

1. ตรงกลาง plaque อาจมีการเปลี่ยนสีออกเหลือง ทำให้ดูคล้าย target like lesion ซึ่งต้องแยกโรคจาก erythema multiforme

2. ผื่นบริเวณขาอาจมีลักษณะเป็น painful red nodule ทำให้ต้องแยกจาก erythema nodosum

3. ผื่นอาจมีลักษณะ vesiculobullous variant ซึ่ง

มักจะสัมพันธ์กับ myeloid leukemia สามารถพัฒนาเป็นแบบ ulcer ได้ กรณีนี้ต้องแยกจาก pyoderma gangrenosum

4. ผื่นที่บริเวณปากจะคล้ายแผลร้อนใน ปกติจะพบได้ไม่บ่อย แต่ถ้าโรคสัมพันธ์กับ hematologic malignancy จะพบได้บ่อยขึ้น

5. อาการอื่นๆ ที่พบได้คือ ไข้ ปวดตามข้อ ข้ออักเสบซึ่งมักเป็นแบบไม่สมมาตร และมักเป็นที่ข้อมือ ข้อเข่า และยังมี extracutaneous involvement อื่นๆ เช่น ocular involvement (conjunctivitis, episcleritis, iridocyclitis), neutrophilic alveolitis, glomerulonephritis เป็นต้น

การรักษา

1. สามารถหายเองได้โดยใช้เวลาเป็นสัปดาห์หรือเป็นเดือน ผู้ป่วยร้อยละ 30 จะกลับเป็นซ้ำได้

2. ยารักษาใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์รูป systemic ซึ่งจะตอบสนองดีมาก

3. ยาอื่น ๆ ที่อาจใช้แทนได้ ได้แก่ potassium iodide, dapsone, colchicine

4. การสืบค้นโรคที่เกี่ยวข้อง โดยเฉพาะในผู้ที่มีอายุ > 50 ปี มีภาวะซีด เกล็ดเลือดต่ำ ผื่นเป็นแบบ bullous หรือ necrotic ต้องตรวจหาโรคมะเร็งเลือด

Erythema Nodosum
(Erythema contusiformis, migrans (variant form))

Erythema nodosum (EN) เป็นการอักเสบของไขมันในชั้นใต้ผิวหนัง (pannicultits) ที่พบได้บ่อยที่สุด รอยโรคมักปรากฏเด่นที่ขาโดยเฉพาะตำแหน่งหน้าแข้งทั้งสองข้าง มีพยาธิสภาพที่สำคัญเป็นแบบ septal paniculitis เกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น ยา (ซัลฟา, เพนนิซิลิน, ยาคุมกำเนิด, bromide, iodide เป็นต้น) การติดเชื้อแบคทีเรีย (โดยเฉพาะ streptococcus, วัณโรค), ไวรัส เช่น herpes simplex, เชื้อราบางชนิด, โรคกลุ่ม inflammatory bowel disease เช่น Crohn's disease และ ulcerative colitis, โรคมะเร็ง เช่น ลิมโฟมา, sarcoidosis เป็นต้น อย่างไรก็ตามผู้ป่วย EN ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 35-55) จะไม่พบสาเหตุ ผู้ป่วยในประเทศไทยอาจต้องพิจารณาหาวัณโรคที่ซ่อนอยู่ด้วย

ลักษณะทางผิวหนัง

1. เป็น nodule สีแดง กดเจ็บ ที่เกิดอย่างเฉียบพลัน

2. มักพบที่บริเวณหน้าแข้ง โดยมักเป็นสองข้าง แต่สามารถพบที่บริเวณอื่นได้เช่นกัน

3. ตุ่มจะหายได้เองโดยไม่แตกเป็นแผลหรือเป็นแผลเป็น

ลักษณะทางคลินิกแบบอื่น

1. อาการร่วมอื่น ๆ เช่น มีไข้ ปวดข้อ

2. โรคมักจะหายได้เองใน 2 - 3 สัปดาห์ ในรายที่เป็นซ้ำบ่อย ๆ หรือเรื้อรังควรตรวจหาสาเหตุ

3. พิจารณาการตัดชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยา เพื่อแยกจากไขมันอักเสบชนิดอื่นๆ หรือรอยโรคที่อาจดูคล้ายกันเช่น vasculitis บางชนิด

การรักษา

1. กรณีที่เป็นชนิดเฉียบพลัน มักให้การรักษาด้วยการให้การพัก ยกขาสูง ร่วมกับการให้ NSAID แต่ในกรณีที่โรคเกิดจาก IBD ควรพิจารณาหลีกเลี่ยง NSAID เพราะอาจกระตุ้นให้ IBD กำเริบได้

2. พิจารณาใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์รูป systemic ในกรณีที่อาการรุนแรง

3. กรณีที่เป็นแบบเรื้อรัง พิจารณาให้ potassium iodide, colchicine, intralesional steroid, dapsone, ยาต้านมาลาเรีย

Primary Systemic AL Amyloidosis

Primary systemic AL amyloidosis พบว่าเกิดจากการทำงานของพลาสมาเซลล์ที่ผิดปกติทำให้มีการหลั่งสาร amyloid L protein ออกมา การสะสมผิดปกตินอกเซลล์ทำให้เกิดความผิดปกติจากการทำงานของอวัยวะต่างๆ เช่น ลิ้น หัวใจ ทางเดินอาหาร และผิวหนัง มักเกี่ยวข้องกับ monoclonal B cell dyscrasia, monoclonal gammopathy และ multiple myeloma

ลักษณะทางผิวหนัง

1. Papule, nodule, หรือ plaque ที่มีลักษณะเรียบ, เป็นมันวาว (waxy papule) สีผิวธรรมดาหรือเหลือง บางครั้งมันวาวมากจนดูคล้ายตุ่มน้ำโดยไม่มีอาการใดๆ มักพบที่บริเวณหนังตา หลังหู คอ สะดือ ขาหนีบ mucocutaneous junction เช่น ที่อวัยวะเพศ ซึ่งบางครั้งต้องแยกจาก condyloma lata

2. มักจะตรวจพบผื่นที่เกิดจากเลือดออก (purpura, ecchymosis) ข้างใต้ผิวหนัง ซึ่งมักจะเกิดจากการ

กระเทือนเล็กน้อยเท่านั้น เช่น การขยี้ตา (pinch purpura) หรือการไอ การจาม

ลักษณะทางคลินิกแบบอื่น

1. ลักษณะทางผิวหนังที่พบได้น้อย ได้แก่ scleroderma like, scleromyxedema like, cutis verticis gyrata, cutis laxa like, alopecia, รวมถึงตุ่มน้ำในบริเวณที่เสียดสีง่าย ถ้าเป็นที่หลังมือก็ต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก porphyria cutanea tarda ด้วย

2. อาการที่ระบบอื่นๆ ได้แก่ macroglossia, hepatomegaly, carpal tunnel syndrome, อาการจากภาวะหัวใจวาย, หรืออาการจาก nephrotic syndrome เป็นต้น

การรักษา

พยากรณ์โรคไม่ดี เนื่องจากโรคนี้เกิดจากความผิดปกติของพลาสมาเซลล์ ยาที่ใช้รักษาก็มักเป็นยาที่ใช้ใน multiple myeloma เช่น melphalan

Porphyria

เป็นโรคที่เกิดจากขาดเอนไซม์ในกระบวนการ porphyrin metabolism ซึ่งมีความสำคัญในการสังเคราะห์ heme เนื่องจากเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการนี้มีทั้งหมด 8 เอนไซม์ จึงทำให้มีลักษณะอาการทางคลินิกแตกต่างกันขึ้นกับคุณสมบัติของ intermediate substance ที่คั่ง เช่น การขาดเอนไซม์ porphobilinogen deaminase ที่ทำให้เกิด acute intermittent porphyria (AIP) ทำให้สาร porphobilinogen คั่งซึ่งเป็นสาร intermediate substance ที่มีขนาดเล็ก ไม่ทำปฏิกิริยากับแสง จึงทำให้ไม่มีอาการทางผิวหนัง แต่เนื่องจากการที่มีขนาดเล็กทำให้สามารถผ่านเข้าไปในระบบประสาทได้ง่ายทำให้มีอาการทางประสาทเป็นต้น

สาเหตุของการขาดเอนไซม์ในกระบวนการ heme metabolism มักเกิดจากกรรมพันธุ์ ซึ่งส่วนใหญ่ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant แต่บางโรคเช่น ALA dehydratase (ALAD) deficiency porphyria หรือ congenital erythropoietic porphyria (CEP) มีการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive สำหรับ porphyria cutanea tarda (PCT) อาจพบเป็น acquire ได้ประมาณร้อยละ 80

การจำแนกชนิดของ porphyria ตามเกณฑ์ของเนื้อเยื่อที่พบว่ามีการคั่งของ intermediate substance สามารถจำแนกได้เป็น hepatic porphyria และ erythropoietic porphyria เป็นที่น่าสังเกตว่าถ้าเป็นโรคในกลุ่ม hepatic porphyria มักจะแสดงอาการของโรคหลังวัยเจริญพันธุ์ แต่ถ้าเป็นกลุ่ม erythropoietic porphyria มักจะแสดงอาการ photosensitivity ตั้งแต่ยังเป็นเด็กเล็ก

นอกจากนี้ยังสามารถแบ่งชนิดของ porphyria ตามลักษณะทางคลินิกเป็น acute porphyria และ nonacute porphyria

กลุ่ม acute porphyria ประกอบด้วยโรค AIP, variegate porphyria (VP), hereditary coproporphyria (HCP) และ ALAD deficiency porphyria มีลักษณะที่สำคัญคือจะมีอาการทางประสาทเด่น โดยไม่มีอาการทางผิวหนังยกเว้น VP เนื่องจากสาร intermediate substance ที่คั่งเป็นสารกลุ่ม porphyrin precursor เช่น porphobilinogen ซึ่งมีขนาดเล็กสามารถผ่านเข้าระบบประสาทได้ แต่ไม่ทำปฏิกิริยากับแสง อาการของระบบประสาทที่เด่นที่สุดเป็นอาการจากระบบประสาทอัตโนมัติที่ทำให้เกิด neuropathic abdominal pain อาการจาก peripheral neuropathy จะมีอาการทาง motor เด่นกว่า sensory ถ้ามีอาการมากจนทำให้กล้ามเนื้อการหายใจเป็นอัมพาตอาจทำให้เสียชีวิตได้ ผู้ป่วยอาจมีอาการทางจิตเวช เช่น ซึมเศร้า เห็นภาพหลอนได้ อาการของโรคกลุ่มนี้จะเป็นอย่างเฉียบพลัน โดยมักมีตัวกระตุ้น เช่น การดื่มแอลกอฮอล์ อดอาหาร ยาบำรุงเลือด เป็นต้น ตัวอย่างโรคในกลุ่มนี้คือ AIP

กลุ่ม nonacute porphyria ประกอบด้วยโรค PCT, CEP, hepatoerythropoietic porphyria (HEP), erythropoietic protoporphyria (EPP) และ X-link dominant protoporphyria (XLDPP) มีแสดงอาการทางผิวหนังเป็นหลัก โดยอาการทางประสาทเกิดน้อยมาก เนื่องจากสาร porphyrin ที่คั่งมีการประกอบเป็นวงขนาดใหญ่ ไม่ผ่านเข้าในระบบประสาท แต่เมื่อถูกแสงจะเกิดปฏิกิริยาได้อนุมูลของออกซิเจน ดังนั้นผื่นจะเป็นผื่นแพ้แสง เกิดนอกร่มผ้าที่ถูกแสงแดดง่าย แบ่งลักษณะผื่นในโรคกลุ่มนี้ได้ 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่เกิดตุ่มน้ำ เช่น PCT และกลุ่มที่ไม่เกิดตุ่มน้ำ แต่จะมาด้วยอาการไวแสง เช่น EPP

เนื่องจาก PCT เป็นโรคในกลุ่ม porphyria ที่พบบ่อยที่สุดและมีผื่นผิวหนังชัดเจน มักพบผู้ป่วยในวัยกลางคน จึงขอนำเสนออาการและการรักษาเฉพาะ PCT เท่านั้น

พยาธิกำเนิด

โรคนี้เกิดจากการขาดเอนไซม์ urogen decarboxy-

lase โดยอาจเกิดจากกรรมพันธ์ถ่ายทอดแบบ autodominant หรือ acquired ซึ่งมักต้องมีตัวกระตุ้นก่อนเกิดโรค เช่น การดื่มแอลกอฮอล์ การใช้ยาคุมกำเนิด ภาวะเหล็กเกินในร่างกาย การติดเชื้อบางชนิด เช่น ไวรัสตับอักเสบซี และไวรัสเอชไอวี อาจจะมีโรคหรือภาวะอื่นร่วมด้วย เช่น beta-thalassemia, hemochromatosis, มะเร็งตับ, ไตวายที่ล้างไตอยู่ เป็นต้น

ลักษณะทางผิวหนังใน PCT

1. Vesicle หรือ bullae บริเวณที่ถูกแสงแดด โดยเฉพาะบริเวณหลังมือ หน้า เวลาหายจะเป็นแผลเป็นและมี milia ในแผลเป็น
2. Hypertrichosis บริเวณหน้าผาก แก้ม รอบปาก
3. Hyperpigmentation พบในบริเวณที่ถูกแดด
4. ผิวหนังอาจมีลักษณะหนาขึ้นและกระดำกระด่าง (sclerodermoid change) แต่พบได้ไม่บ่อย

การวินิจฉัยแยกโรค

- โรคที่มีการอาการแสดงแบบ vesicle หรือ bullae ต่างๆ เช่น ezema, epidermolysis bullosa acquisita เป็นต้น
- ผื่นผิวหนังใน HCP และ VP เพราะมีอาการแสดงของโรคและการรักษาที่ต่างจาก PCT
- นอกจากนี้ผื่นยังต้องแยกกับ pseudoporphyria ซึ่งจะมีระดับ porphyrin ปกติซึ่งมักเกิดจากยา เช่น furosemide, nalidixic acid, pravastatin, tetracycline, naproxen เป็นต้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

จะพบ uroporphyrin และ 7-carboxy porphyrin ในปัสสาวะของผู้ป่วยและพบ isocoporporphyrin ในอุจจาระ

การรักษา

1. หยุดสิ่งกระตุ้นตามที่กล่าวมาแล้ว
2. Phlebotomy โดยการถ่ายเลือดออกครั้งละ 450 มล. ทุก 1 - 2 สัปดาห์ จนระดับ ferritin ในเลือดถึงระดับค่าปกติต่ำสุด ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการดีขึ้นหลังทำ phlebotomy 5 - 6 ครั้ง (แต่ในผู้ที่มี hemochromatosis ร่วมด้วยอาจต้องทำมากกว่านี้) หลังจากโรคสงบแล้วไม่จำเป็นต้องทำ phlebotomy ต่อแต่ควรเฝ้าติดตามระดับ plasma porphyrin ทุก 6 - 12 เดือน เพื่อตรวจหาการกลับเป็นซ้ำ
3. ยาต้านมาลาเรีย เมื่อมีข้อห้ามในการถ่ายเลือด เช่น มีภาวะซีด

Arsenic Poisoning

สารหนูเป็นโลหะหนักที่มนุษย์นำมาใช้ประโยชน์ในด้านต่างๆ เช่น ใช้ในยาลูกกลอน สารฆ่าแมลง อุตสาหกรรมเครื่องแก้ว สี รวมถึงพบได้ในแหล่งน้ำธรรมชาติ เช่น ในบ่อน้ำ มนุษย์จึงมีโอกาสสัมผัสกับสารหนูได้มาก การเกิดพิษของสารหนูแบ่งออกเป็นแบบเฉียบพลัน และแบบเรื้อรัง

แบบเฉียบพลัน มักจะเกิดจากฆาตกรรม การฆ่าตัวตาย หรือการให้ยาแผนโบราณ ผู้ป่วยจะมีอาการปวดท้อง อาเจียน ท้องเสียเป็นน้ำซาวข้าว รวมถึงเป็นพิษต่อกล้ามเนื้อหัวใจ ระบบประสาทส่วนกลาง ระบบประสาทส่วนปลายและกล้ามเนื้อ ทำให้มีภาวะหัวใจวาย หัวใจเต้นผิดจังหวะ ซึม หมดสติ มีอาการอ่อนแรงหรือปวดปลายประสาท

แบบเรื้อรัง มักเกิดจากการดื่มน้ำที่มีสารหนูเจือปนหรือจากการทำงาน จะมีอาการของ peripheral neuropathy อาการทางผิวหนังซึ่งจะได้กล่าวต่อไป และมะเร็งชนิดต่างๆ โดยเฉพาะมะเร็งผิวหนัง และอาจทำให้เกิดมะเร็งปอด มะเร็งตับ และมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

การวินิจฉัย ในกรณีเป็นพิษเฉียบพลันดูจากปริมาณสารหนูในปัสสาวะ ถ้าพบว่ามีปริมาณ > 200 ไมโครกรัม/ปัสสาวะ 24 ชม. จะยืนยันการวินิจฉัย หรือระดับในเลือดถ้ามากกว่า 100 ไมโครกรัม/ลิตร ถือว่าได้ว่าได้รับพิษแต่ถ้าผู้ป่วยมาตรวจหลังสัมผัสสารนานกว่า 30 ชม. การตรวจหาสารหนูจากผม เล็บอาจได้ประโยชน์มากกว่า ในกรณีที่เป็นแบบเรื้อรังการตรวจหาสารหนูอาจได้ผลลบได้ ในกรณีนี้การตรวจทางพยาธิวิทยาจะได้ประโยชน์

ลักษณะทางผิวหนังแบบเฉียบพลัน

1. Mee's line ปรากฏเป็นเส้นสีขาวพาดขวางที่เล็บ เนื่องจากต้องใช้ระยะเวลาในการเจริญของเล็บ Mee's line จะปรากฏให้เห็นประมาณ 8 สัปดาห์หลังสัมผัสสาร ถ้าเห็นเป็นสองเส้นแสดงว่าน่าจะได้รับสารมากกว่า 1 ครั้ง
2. ผื่นผิวหนังลอกปลายมือ, ปลายเท้า หรืออาจเป็นทั่วตัวลักษณะคล้าย exfoliative dermatitis ในระยะต่อมาจะมีผิวหนังที่ฝ่ามือ ฝ่าเท้าหนา (palmarkeratosis)
3. ลักษณะทางผิวหนังอื่นๆ ได้แก่ urticaria, mobiliform erythema, flushing episode, และ acrodynia

ลักษณะทางผิวหนังแบบเรื้อรัง

1. การมี hyperpigmentation มีลักษณะที่เรียกว่า

raindrops on a dusty road คือจะเห็นรอยจุดด่างแทรกอยู่บนบริเวณ hyperpigmented patches จะเห็นได้ที่บริเวณขาหนีบ รักแร้ รวมถึงบริเวณหัวนม ฝ่ามือ ฝ่าเท้า และบริเวณที่กดทับ ผื่นอาจกระจายไปทั่วตัวได้แต่จะยกเว้นที่บริเวณเยื่อบุ

2. ผมร่วง

3. อาการเท้าดำ (black foot disease) อันเนื่องมาจาก vasoocclusive disease

4. เนื้องอกมะเร็งผิวหนัง

- Arsenical keratoses เป็น precancerous papule จะเห็นเป็นเม็ดแข็งคล้ายหูด แต่จะปรากฏหลายอันที่บริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้าสองข้าง อาจพบที่บริเวณอื่นเช่น ลำตัว แขน ขา นิ้ว อวัยวะเพศ เปลือกตา เม็ดแข็งอาจรวมกันเป็นปื้นหนาผิวขรุขระได้
- Bowen's disease เป็น carcinoma in situ เห็นเป็นลักษณะปื้นแดงมี scale หรือ crust ผื่นขอบเขตชัด รูปร่างจะมีลักษณะ geographic outline โดยเฉพาะผื่นที่มีขนาดใหญ่ มักวินิจฉัยผิดเป็นโรคสะเก็ดเงิน, seborrheic keratosis หรือ nummular eczema
- Basal cell carcinoma ที่พบจากสารหนูจะพบรอยโรคได้หลายตำแหน่ง มักเป็น superficial type กระจายอยู่ทั่วลำตัว (บางรายงานพบ nodular type ได้บ่อยกว่า) ลักษณะรอยโรคจะคล้าย Bowen's disease
- Squamous cell carcinoma

การรักษา

1. แบบเฉียบพลัน ได้แก่ การรักษาประคับประคองร่วมกับการให้ chelating agent ในรายที่มีอาการ หรือมีระดับสารหนูในปัสสาวะ > 200 ไมโครกรัม/ปัสสาวะ 24 ชม. สารที่ให้ ได้แก่ dimercaprol (BAL) หรือ D-penicillamine

2. แบบเรื้อรัง การให้ chelating agent มีประโยชน์น้อย มีรายงานการให้ oral retinoid สามารถลดการเกิด arsenical keratoses หรือ arsenical basal cell carcinoma ได้ การรักษาผื่นอื่นๆ ที่ใช้ได้แก่ surgical excision, curettage, cryosurgery, topical chemotherapy, photodynamic therapy เป็นต้น

Skin Signs in Nutritional Deficiency

ภาวะขาดสารอาหารแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ

1. กลุ่มที่ขาดพลังงาน (Marasmus) และโปรตีน (Kwashiorkor)

2. กลุ่มที่ขาดวิตามินและเกลือแร่

ในประเทศที่พัฒนาแล้ว ผู้ป่วยที่เป็นโรคขาดสารอาหารมักเกิดจากภาวะความเจ็บป่วยมากกว่าจะเป็นจากการขาดแคลนอาหารเอง ลักษณะทางผิวหนังที่สำคัญในการขาดสารอาหารที่ควรทราบมีดังนี้

Marasmus

1. ผิวหนังมีลักษณะแห้ง (xerosis) ดูเหี่ยวย่น (wrinkled skin)

2. ชั้นใต้ผิวหนังบางทำให้มีลักษณะแก้มตอบ (loss of subcutaneous tissue)

3. ผมสีจาง และหักร่วงง่าย

Kwashiorkor

1. เส้นผมอาจมีลักษณะสีน้ำตาลปนแดงสลับกับสีดำเป็นช่วงๆ (flag sign) หรืออาจมีลักษณะผมที่ดึงให้หลุดได้ง่าย (easy hair pluckability)

2. ผิวหนังจะมีลักษณะเป็นแผลง่าย ในรายที่เป็นรุนแรงอาจมีลักษณะเป็นแผ่นสีน้ำตาลเข้ม หลุดลอกเป็นแผลถลอกได้ง่าย (flaky paint, หรือ crazy pavement dermatosis)

3. Enamel paint spot เป็นจุดสีม่วงปนน้ำตาลคล้ายๆ petechiae อาจรวมเป็นแผ่นใหญ่ผิวมันขอบเขตชัด มักพบบริเวณที่ถูกเสียดสีบ่อยๆ เช่นข้อศอก ข้อเท้า ข้อเข่า

4. เล็บมีลักษณะนุ่มและบาง

Essential Fatty Acid Deficiency

มักพบในผู้ที่ให้สารอาหารทางหลอดเลือด

1. ผิวหนังมีลักษณะแห้งและมีขุย

2. ผื่นที่มีลักษณะคล้าย seborrheic dermatitis ที่บริเวณรูเปิดและซอกพับ

3. แผลถลอกที่บริเวณซอกพับ (intertriginous erosion)

4. ถ้ามีแผลจะหายยาก

5. เล็บจะเปราะหักง่าย ผมสีจางบาง และหลุดร่วงง่าย

Scurvy

ภาวะขาดวิตามินซี มักเกิดในเด็กอายุ 6-24 เดือน

ในสมัยก่อนมักพบในกะลาสีเรือที่ต้องอยู่ในทะเลนานๆ ในผู้ใหญ่มักพบในผู้ที่มีปัญหาทางจิต โรคพิษสุราเรื้อรัง

1. ขนมีลักษณะหงิก และบิดเป็นเกลียว (corkscrew hair)

2. พบมีจุดเลือดออกตามรูขุมขน (perifollicular hemorrhage) หรือมีเม็ดเล็กๆ ตามรูขุมขน (follicular hyperkeratosis)

3. เหงือกบวม เลือดออกตามไรฟัน

Pellagra

ภาวะขาดวิตามินบี 3 (niacin) มักพบในผู้ที่ทานข้าวโพดเป็นอาหารหลัก โรคพิษสุราเรื้อรัง IBD โรคทางจิตเวช หรือทานยาบางชนิดที่ควรทราบ เช่น isoniazid, 6-MP, 5-FU หรือยาบางตัวที่มีรายงาน เช่น sulfonamide, anticonvulsant, antidepressant เป็นต้น นอกจากนั้นยังพบได้ในบางโรคเช่น carcinoid tumor, Hartnup's disease เป็นต้น

อาการของโรคมีลักษณะ triad "3D's" คือ dermatitis, diarrhea และ dementia ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องมีครบทั้ง triad ลักษณะของผื่นพบได้คือ

1. ผื่นเริ่มจากผื่นแดงขอบเขตชัดที่บริเวณถูกแสงและสมมาตรทั้งสองข้าง โดยเฉพาะรอบคอ และบริเวณหลังมือและแขน ถ้าเป็นที่บริเวณรอบคอเรียกว่า Casal's necklace ส่วนผื่นที่พบที่มือทั้ง 2 ข้างมีลักษณะที่เรียกว่า glove or gauntlet of pellagra ผื่นเริ่มจากเป็นผื่นแดงแสบคัน หลังจากนั้นจะถุงน้ำ ตุ่มน้ำและแตกออก และกลายเป็นผื่นสีน้ำตาลขอบเขตชัดเจนอันเป็นลักษณะสำคัญ ต่อมาตกสะเก็ดลอกในที่สุด

2. อาจเห็นผิวหนังส่วนผิวมีลักษณะมันวาวเหมือนเคลือบแชลแล็ค (Shellac-like appearance)

3. มุมปากอักเสบ ลิ้นอักเสบ แผลในปากและรอบทวารหนัก

Zinc Deficiency

ในกรณีที่เกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเรียกว่า acrodermatitis enteropathica ซึ่งมักจะแสดงอาการในทารกประมาณ 1 - 2 สัปดาห์หลังหย่านมแม่และเริ่มเลี้ยงด้วยนมวัว พบมุมปากอักเสบ (perleche) ซึ่งเป็นอาการแรกที่พบได้บ่อยในผู้ใหญ่ เช่น ดื่มสุราเรื้อรัง การให้สารอาหารทางหลอดเลือดโดยไม่ได้มีสารสังกะสีอยู่ด้วย โรคไตเรื้อรัง การติดเชื้อเอชไอวี การได้ยาบางชนิด ภาวะตั้งครรภ์ เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่าอาหารที่มีเส้นใยสูงยังขัดขวางการดูดซึมของสังกะสีได้

ลักษณะทางคลินิกมี triad คือ acral dermatitis (ผื่นจาก zinc deficiency มีลักษณะที่สำคัญคือ ผื่นจะเด่นในส่วนปลายส่วนต่างๆ ของร่างกาย), alopecia และ diarrhea

ลักษณะผื่นผิวหนังที่ปรากฏมีดังนี้

1. ผื่นที่บริเวณรอบรูเปิดต่างๆ เช่น รอบปาก รอบทวารหนัก และบริเวณปลายแขน ขา ผื่นจะมีลักษณะต่างๆ ตั้งแต่ผื่นแดง ผื่นที่เป็นตุ่มน้ำหรือตุ่มหนอง หรือ psoriasiform plaque เป็นต้น

2. การเปลี่ยนแปลงที่เล็บ จะเห็นเป็นตุ่มหนองรอบเล็บ (pustular paronychia) หรืออาจมี nail dystrophy

3. ผมร่วงทั่วๆ ไป

4. อาจพบการติดเชื้อ Staphyloccoci หรือ Candida แทรกซ้อนได้

การรักษา คือ รักษาภาวะต้นเหตุและให้ zinc supplement โดยอาการท้องเสียจะหยุดภายใน 24 ชม. อาการ mental disturbance จะดีขึ้นใน 24-48 ชม. อาการทางผิวหนังจะหายเป็นปกติดีภายใน 1-2 สัปดาห์

Xanthoma

Xanthoma เกิดขึ้นจากการสะสมของไขมันในเซลล์ (foam cell) หรือในชั้นผิวหนัง ปรากฏเป็นผื่นสีเหลืองหรือสีส้ม ผื่นอาจมีลักษณะเป็น macule, papule, plaque, หรือ nodule ก็ได้

แม้ว่าในคนที่มีระดับไขมันในเลือดปกติจะพบ xanthoma ได้ในบางตำแหน่ง เช่น ที่รอบเปลือกตา (xanthelasma) แต่การพบ xanthoma ที่ตำแหน่งอื่นๆ มักสัมพันธ์กับไขมันในเลือดที่ผิดปกติ และผื่น xanthoma บางชนิดก็ค่อนข้างจำเพาะกับชนิดของไขมันในเลือดที่สูงในเลือดด้วย เช่น eruptive xanthoma จะพบในผู้ที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงในเลือด (type I, V) หรือ palmar xanthoma ใน dysbetalipoproteinemia (type III) มีการจำแนก hyperlipoproteinemia ตามชนิดของ lipoprotein และลักษณะทางคลินิกดัง**ตารางที่ 96.1**

การรักษา

1. รักษาภาวะไขมันในเลือดด้วยการคุมอาหาร และการให้ยาลดไขมัน

2. Xanthoma โดยเฉพาะ eruptive xanthoma มักดี

ตารางที่ 96.1 รูปแบบของ xanthoma และการวินิจฉัยแยกโรค

รูปแบบ	ความผิดปกติของไขมัน	ลักษณะทางคลินิก	วินิจฉัยแยกโรค
Tendon xanthoma	Type II, III มีความสัมพันธ์กับ DM, hypothyroidism, obstructive jaundice	เกิดที่ extensor tendon of hand, Archilles tendon	Rheumatoid nodule, giant cell tumor of tendon sheath
Tuberous xanthoma	Type II, III	เกิดที่บริเวณข้อศอก และข้อเข่า มักจะเกิดสมมาตรสองข้าง	Localized neurofibromas, erythema elevatum diutinum
Palmar crease xanthoma	Type III Type I, V มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง สัมพันธ์กับ DM, hypothyroidism, pancreatitis	เกิดที่รอยเส้นบนฝ่ามือ	Carotenemia
Eruptive xanthoma		เป็นจุดขนาดเล็กขึ้นเป็นกลุ่ม ในระยะแรกจะมี inflammatory halo ผื่นเกิดขึ้นอย่าง eruptive มักมีอาการคันร่วมด้วย ผื่นเกิดที่บริเวณก้น แต่พบได้ทั่วตัว	Folliculitis, diffuse pattern of granulom annulare
Xanthelasma	ส่วนใหญ่ปกติ ร้อยละ 25 มีความผิดปกติ type II dyslipidemia	ผื่นเกิดที่เปลือกตา	Nodular elastoidosis, sebaceous hyperplasia, syringoma, necrobiotic xanthogranuloma
Normolipemic plane xanthomatosis	ไม่มี	เป็นตุ่มขนาดเล็ก บางๆ มักสัมพันธ์กับ paraproteinemia หรือ myeloma	Histiocytoses

ขึ้นได้เองเมื่อควบคุมระดับไขมันในเลือด สำหรับ xanthelasma มักไม่สัมพันธ์กับระดับไขมันในเลือด รักษาโดยการผ่าตัด จี้ด้วยเลเซอร์ หรือสารเคมี เช่น trichloracetic acid เป็นต้น

Skin Sign in Diabetes Mellitus

โรคเบาหวานเป็นโรคที่พบได้บ่อย และสามารถพบรอยโรคทางผิวหนังได้หลากหลาย

Diabetic dermopathy (shin spot) เป็นรอยโรคที่พบบ่อยที่สุด แต่ก็สามารถพบในคนปกติจึงไม่จำเพาะ รอยโรคจะเริ่มจากเป็นตุ่มแดงขอบเขตชัดบริเวณหน้าแข้ง จากนั้นจะผื่นจะพัฒนาไปเป็น atrophic hyperpigmented lesion ที่มีลักษณะกลมขอบเขตชัด ถ้าพบผื่นแบบนี้ตั้งแต่ 4 ผื่นขึ้นไป บ่งชี้ว่าผู้ป่วยน่าจะมี microvascular complication เกิดขึ้น

Necrobiosis lipoidica diabeticorum มักพบที่หน้าแข้ง ผื่นจะมีสีออกเหลืองและมี atrophy ที่ตรงกลางผื่นจนสามารถเห็นเส้นเลือดข้างใต้ได้ ขอบผื่นจะมีลักษณะแดงขอบเขตชัด ผู้ป่วยบางรายจะมีแผลเกิดตามมาได้ ผู้ป่วยเบาหวานจะมีผื่นชนิดนี้ได้ร้อยละ 0.3 แต่ผู้ป่วยที่มีผื่นชนิดนี้ 2 ใน 3 จะเป็นเบาหวาน อีกร้อยละ 20 จะมีโรคเบาหวานในภายหลัง แม้ว่าควบระดับคุมน้ำตาลได้แล้ว การรักษาผื่นก็ยังได้ผลไม่ดีนัก การรักษา ได้แก่ การฉีด intralesional steroid เข้าที่ขอบผื่น ควรจะหลีกเลี่ยงการฉีดตรงกลางผื่นที่ atrophy เพราะอาจทำให้เกิดแผลได้ ผู้ป่วยบางรายอาจใช้การผ่าตัดปลูกถ่ายผิวหนังเพื่อการรักษา การรักษาอื่นๆ ได้แก่ topical PUVA, topical tacrolimus, pentoxifylline, aspirin, dipyridamole, choloroquine, nicotinamide, ticlopidine, cyclosporine, tretinoin หรือถ้าไม่รักษาเลยก็อาจหายเองได้ประมาณร้อยละ 13-19 ใน 6-12 ปี

Acanthosis nigricans (AN) เป็นผื่นที่มีลักษณะ hyperpigmentation ที่ดูคล้ายกำมะหยี่ (ที่มักใช้การบรรยายรอยโรคว่า "velvety surface") บริเวณซอกพับ บริเวณซอกผิวหนังต่างๆ (intertriginous area) ส่วนบริเวณ extensor surface จะพบได้น้อยกว่า AN นอกจากพบในโรคเบาหวานแล้วยังสัมพันธ์กับภาวะอื่นๆ เช่น โรคอ้วน (obesity-associated หรือ pseudoacanthosis nigricans) และโรคมะเร็ง (malignant acanthosis nigricans) โดยเฉพาะ adenocarcinoma ของโรคกระเพาะอาหารจะพบบ่อยที่สุด แต่จะแตกต่างกันตรงที่ถ้าสัมพันธ์กับโรคมะเร็งผื่นจะเกิดอย่างเฉียบพลันและเกิดหลายบริเวณ อาจมี skin

ตารางที่ 96.2 ผื่นผิวหนังที่มีความสัมพันธ์กับโรคเบาหวาน

รอยโรค	ลักษณะผื่น	หมายเหตุ
Rubeosis	เรื้อรัง, มีอาการหน้าและคอแดงแบบ flushing	อาการดีขึ้นเหมือนสามารถคุมอาหารได้, อาการแย่ลงถ้าได้ยาขยายหลอดเลือด
Diabetic dermopathy (shin spot)	Atrophic macules สีน้ำตาล, กลมที่บริเวณหน้าแข้ง	อาจถูกกระตุ้นจากการบาดเจ็บได้
Diabetic bullae (bullous diabeticorum)	เป็นถุงน้ำตึง ที่ไม่มีการอักเสบบริเวณขา	ไม่ทราบกลไกการเกิดโรคในปัจจุบันนี้
Necrobiosis lipoidica	ผื่นสีออกเหลือง, มี atrophy ตรงกลางผื่นเห็นหลอดเลือดข้างใต้, มีขอบแดงขอบเขตชัด	การรักษาโดยการฉีด intralesional triamcinolone, และหรือการใช้ยาต้านเกล็ดเลือด, pentoxyfylline
Disseminated granuloma annulare	ผื่นแดงเป็นวงที่ประกอบด้วยตุ่มหลายๆ ตุ่ม ไม่มีขุย	ปัจจุบันยังถกเถียงถึงความสัมพันธ์กับโรคเบาหวานอยู่
Cutaneous perforating disorder (เช่น perforating folliculitis)	เป็น keratotic papules กระจายแบบ peri-follicular location	มักพบในผู้ป่วยเบาหวาน แอฟริกันอเมริกันที่ล้างไตอยู่
Scleredema adultorum of Buschke	มีการหนาตัว แข็งขึ้นและแดงขึ้นที่บริเวณหลังตอนบนและต้นคอ อันเนื่องมาจากการสะสมของ glycosaminoglycan	ไม่ทราบสาเหตุ, ไม่มีความสัมพันธ์กับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด
Acanthosis nigrican	เป็นผื่น hyperpigmentation ที่ดูคล้ายกำมะหยี่ (velvety) บริเวณซอกพับ หรือ extensor surfaces	มีความสัมพันธ์กับภาวะดื้ออินซูลิน, มักพบในคนอ้วนที่มีผิวคล้ำ
Partial lipodystrphy	Atrophy ของชั้นไขมันใต้ผิวหนัง	อาจสัมพันธ์กับภาวะดื้ออินซูลิน
Acral erythema	ผื่นแดงคล้ายไฟลามทุ่งที่บริเวณมือหรือเท้า	เชื่อว่าเกิดจากกลไกชดเชยที่เนื่องจากการอุดตันของหลอดเลือดขนาดเล็ก
Acral dry gangrene	การตายที่บริเวณหลายนิ้วมือ, นิ้วเท้า	เกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดขนาดใหญ่
Neuropathic leg ulcer	แผลที่ไม่มีอาการปวดเกิดบริเวณตำแหน่งกดทับ	เกิดจากการสูญเสียประสาทรับความรู้สึกส่วนปลาย
Eruptive xanthomas	เป็นตุ่มสีแดง-เหลืองจำนวนมาก ที่เกิดในช่วงเวลาเป็นสัปดาห์ถึงเป็นเดือน	สัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ที่สูงในผู้ที่คุมระดับน้ำตาลไม่ดี, การคุมน้ำตาลให้ดีช่วยในการควบคุมผื่นแบบนี้ได้
Carotenemia	ผิวหนังสีส้ม-เหลืองทั่วๆ ไป	สัมพันธ์กับระดับแคโรทีนในเลือดที่สูงขึ้น
Hemochromatosis	ผิวหนังสีบรอนซ์	มักมีอาการตับแข็ง, โรคหัวใจวายร่วมด้วย

tag, multiple seborrheic keratoses ที่เกิดเร็วและอาจจะคัน (*Leser-Trelat* sign) หรือมีรอยโรคที่ฝ่ามือที่เรียกว่า tripe palm ร่วมด้วย อาจมีรอยโรคที่ริมฝีปาก และมักมีน้ำหนักตัวลด นอกจากนั้น AN อาจเกิดจากยาบางชนิด เช่น คอร์ติโคสเตียรอยด์ ฮอร์โมนต่างๆ fusidic acid เป็นต้น และยังพบ AN ที่มีความสัมพันธ์กับกลุ่มอาการของโรคอื่นๆ (syndromic acanthosis nigricans) เช่น โรคที่เป็นมาแต่กำเนิดบางชนิด เป็นต้น

ผื่นผิวหนังที่มีความสัมพันธ์กับโรคเบาหวานได้สรุปไว้ใน**ตารางที่ 96.2**

Neurofibromatosis Type I (Von Recklinghausen's disease)

เป็นโรคทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant มีอาการแสดงได้หลายระบบ ความผิดปกติทางผิวหนังได้แก่ neurofibroma, Café au lait macule, axil-

lary or inguinal freckling, และ plexiform neurofibroma พบความผิดปกติของระบบอื่น เช่น ที่ตาจะพบ Lisch nodules, hypertelorism, glaucoma ความผิดปกติของกระดูกจะพบ sphenoid wing dysplasia, macrocephaly, scoliosis, spina bifida, bowed tibia และ pseudoarthrosis เป็นต้น ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้มีโอกาสเป็นมะเร็งบางชนิดสูงกว่าปกติ ได้แก่ optic gliaoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, pheochromocytoma, CNS tumor และ juvenile CML เป็นต้น นอกจากนี้อาจมีปัญหาความดันโลหิตสูงกว่าร้อยละ 30 (ทั้งจาก essential, renal artery stenosis หรือ pheochromocytoma)

ปัจจุบันพบว่าโรคนี้เกิดจากการกลายพันธุ์บน *NF1* gene ซึ่งอยู่บนโครโมโซมที่ 17q11.2 ซึ่งเป็นยีนที่สร้าง neurofibromin protein ซึ่งเชื่อว่าเป็นโปรตีนที่ต้านการเกิดมะเร็งจาก protooncogene ras การเกิดการกลายพันธุ์ของ *NF1* gene ทำให้ไม่สามารถควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ได้ ผู้ที่มียีน *NF1* ผิดปกติจะมีการแสดงของโรค neurofibromatosis เกือบทุกราย (100% penetrance) แต่ผู้ป่วยร้อยละ 30 - 50 ไม่มีประวัติครอบครัว ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากมี sporadic mutation

ลักษณะทางผิวหนัง

1. **Café au lait macules (CALMs)** เป็น macule หรือ patch สีน้ำตาลที่กระจายอย่างสม่ำเสมอ ขอบเขตชัด และมักมีลักษณะกลมรี พบได้ทั่วร่างกายยกเว้นที่หนังศีรษะ, ฝ่ามือ, ฝ่าเท้า ขนาดของผื่นหลากหลายตั้งแต่ไม่กี่ มม. จน > 4 ซม. จะเป็นรอยโรคที่เกิดขึ้นเป็นอย่างแรก แม้ว่าอาจจะไม่เห็นผื่นตั้งแต่เกิด แต่ผื่นก็มักจะปรากฏชัดในช่วงขวบปีแรก CALMs อาจพบได้ในคนปกติ แต่มักไม่เกิน 5 รอยโรค CALMs ที่มีจำนวน ≥ 6 รอยโรคขึ้นไปนอกจาก NF แล้วก็ยังพบได้ในโรคอื่น เช่น Watson's syndrome, Noonan syndrome เป็นต้น ปัจจุบันเกณฑ์การวินิจฉัย NF type I ใช้รอยโรค CALMs ที่มีขนาดมากกว่า 5 มม. (ใช้ขนาด 15 มม. ในช่วงหลังวัยเจริญพันธุ์) ≥ 6 รอยโรคขึ้นไป

2. **Freckling of axilla and groin** อาจเรียกว่า Crowe's sign ตามชื่อผู้ที่สังเกตลักษณะนี้ท่านแรก ผื่นเป็นสีน้ำตาลขนาด 1 - 3 มม. จำนวนมาก ดูคล้ายตกกระพบที่บริเวณซอกพับ คอ ผื่นมักจะปรากฏในช่วงอายุ 4 - 6 ปี ซึ่งเกิดขึ้นก่อนที่จะพบ neurofibroma จึงเป็นอาการแสดงที่มีความจำเพาะกับโรคมากจึงมีประโยชน์มากในการวินิจฉัย NF ในการติดตามเด็กเล็กที่มาด้วยเรื่อง multiple CALMs

3. **Cutaneous neurofibromas (CNFs)** จะพบเป็นก้อนกลมที่นุ่มหรือความแข็งคล้ายยาง สีเนื้อ สีชมพู หรือสีน้ำตาล ขนาดตั้งแต่ไม่กี่มม. ถึงหลายซม. จำนวนมากพบได้ทั่วตัว บางก้อนอาจมีลักษณะห้อยย้อยออกมาให้เห็น ถ้ากดก้อนอาจจะสามารถดันให้บุ๋มเข้าไปในผิวหนังได้ง่าย และถ้าปล่อยก็จะเด้งกลับออกมา ลักษณะนี้เรียกว่า Button-hole sign ส่วน subcutaneous neurofibromas (SNFs) จะเกิดในชั้นลึกของผิวหนัง ทำให้ขอบเขตไม่ชัด และก้อนจะแข็งกว่า ผื่น neurofibromas มักพบในช่วงวัยรุ่น และถ้าตั้งครรภ์รอยโรคจะเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว

4. **Plexiform neurofibroma (PNF)** เกิดจาก Schwann cell และ spindle cell fibroblast เจริญเป็นก้อนในชั้นใต้ผิวหนัง และแทรกซึมเนื้อเยื่อต่างๆ ก้อนอาจมีขนาดใหญ่มากจนสามารถแทรกได้ตลอดทั้งแขนได้ ผิวหนังบนผื่นมักจะมีลักษณะ hyperpigmented และมีขนขึ้นจนอาจให้การวินิจฉัยผิดเป็น congenital melanocytic nevus เมื่อคลำดูจะมีลักษณะเหมือนคลำถุงที่ใส่หนอนไว้หลายๆ ตัว (bag of worms like) เชื่อว่าผื่น plexiform neurofibroma ปรากฏตั้งแต่แรกเกิดแล้ว เพียงแต่จะปรากฏให้เห็นเมื่อช่วงอายุประมาณ 4 - 5 ปี (ช่วงใกล้เคียงกับ Crowe's sign) ผู้ป่วยบางรายอาจเกิด malignant peripheral nerve sheath tumor ตามมาได้

การรักษา

การรักษาผู้ป่วยประกอบด้วยทีมแพทย์สหสาขา เช่น แพทย์เวชพันธุศาสตร์ในการให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ จักษุแพทย์สำหรับการตรวจหา Lisch nodule รวมถึงการเฝ้าระวังคัดกรอง optic gliaoma ศัลยแพทย์กระดูกในรายที่มีปัญหากระดูก tibia มีการงอโค้ง หรือหลังโกง เป็นต้น

ในส่วนของผื่นนั้น CALMs, axillary freckle, neurofibroma มักไม่จำเป็นต้องรักษายกเว้นในปัญหาเรื่องความงามหรือการขัดขวางการทำงาน ส่วน PNF การรักษาได้แก่ การเฝ้าระวังติดตามการเกิด malignant peripheral nerve sheath tumor รวมถึงการผ่าตัดออกในรายที่มีการกดเบียดเนื้อเยื่อมาก

Tuberous Sclerosis
(Tuberous sclerosis complex, Bourneville disease)

เป็นโรคทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดแบบ autosomal

dominant แต่สามารถพบ sporadic mutation ได้ถึงร้อยละ 50 โรคนี้ประกอบด้วยความผิดปกติของหลายระบบ ความผิดปกติที่ผิวหนังได้แก่ facial angiofibroma, hypomelanotic macule, Shagreen patch, periungual fibromas, molluscum pendulum, CALMs ส่วนความผิดปกติของระบบประสาทจะพบภาวะชัก, infantile spasm, subependymal nodule, cortical tuber, mental retardation และ giant cell astrocytoma ความผิดปกติของฟันจะพบ pitted enamel, gingival fibroma ความผิดปกติที่ตาจะพบ retinal hamartoma, achromatic retinal patch, และ retinal astrocytoma, ที่หัวใจจะพบ myocardial rhabdomyoma และ WPW syndrome ส่วนที่ไตจะพบ multiple bilateral angiomyo-lipoma หรือ renal cell carcinoma ได้

ความผิดปกติปัจจุบันพบว่าเกิดจากการกลายพันธุ์ของ tumor suppressor genes *TSC1* บนโครโมโซมคู่ที่ 9 ที่สร้าง hamartin และ *TSC2* บนโครโมโซมคู่ที่ 16 ซึ่งสร้าง tuberin ความผิดปกติในการสร้าง hamartin หรือ tuberin ทำให้เกิดความผิดปกติในการเจริญของเซลล์ และเกิดเป็นเนื้องอกตามมาได้

ลักษณะทางผิวหนัง

1. **Hypomelanotic macules** เห็นเป็นผื่นราบสีขาว (hypopigmented) ซึ่งมักเป็นรอยโรคที่ปรากฏขึ้นอันแรก มักเกิดมาตั้งแต่กำเนิด มีรูปร่างได้หลายลักษณะตั้งแต่ polygonal or thumbprint-shaped macule ซึ่งเป็นแบบที่พบบ่อยที่สุด โดยมักขนาดเล็ก (เล็กกว่า 2 ซม.) รูปร่างแบบใบ ash (ash leaf macule) ซึ่งมีลักษณะยาวรี โดยที่ปลายหนึ่งโค้งมน และเรียวแหลมที่อีกปลาย มีขนาดยาวตั้งแต่ 1-12 ซม. ซึ่งรอยโรคแบบใบ ash ถือเป็นลักษณะค่อนข้างจำเพาะกับ tuberous sclerosis หรือผื่นอาจมีลักษณะเล็กมากขนาด 1-2 มม. กระจายจำนวนมากบริเวณแขนขา ที่เรียกว่า confetti macules ในเด็กที่มีผิวขาวอาจเห็นผื่น hypomelanotic macules ไม่ชัด กรณีนี้การส่องด้วย Wood's light จะสามารถหารอยโรคได้ ในเกณฑ์การวินิจฉัย tuberous sclerosis กำหนดให้พบผื่น hypomelanotic macules ตั้งแต่ 3 ผื่นขึ้นไป

2. **Facial angiofibroma (adenoma sebaceum)** เห็นเป็น papules หรือ papulonodules ที่มีลักษณะเป็น dome shape ที่มีผิวมันวาว สีแดง ชมพู จนถึงน้ำตาลแดง ผื่นมักเกิดแบบสมมาตรที่ centrofacial area โดยเริ่มจากบริเวณโหนกแก้มและหน้าผาก กรณีที่ผื่นรวมกันเป็น plaque บริเวณหน้าผากจะเรียกว่า forhead plaque ผื่นมักไม่เห็นตั้งแต่เกิดเหมือน hypomelanotic macules แต่จะปรากฏให้เห็นในช่วง 2 ปีแรก

3. **Shagreen patch** เห็นเป็น plaque สีผิว ที่มีพื้นผิวไม่สม่ำเสมอดูคล้ายหนังหมู ขนาดอาจใหญ่ได้ถึง 10 ซม. มักพบที่บริเวณหลังบริเวณ lumbosacral area มักเห็นในช่วงอายุประมาณ 2 ปี

4. **Molluscum pendulum** เห็นเป็น large pedunculated papule หรือ nodule สีผิว บริเวณคอ, รักแร้, ขาหนีบ คล้าย acrochordon (skin tag) ขนาดใหญ่

5. **Periungual papules or nodules** มักพบที่เล็บเท้ามากกว่าเล็บมือ และอายุที่พบมักมากกว่า hypomelanotic macules, facial angiofibroma และ Shagreen patch

6. **CALMs** ลักษณะเหมือนใน NF แต่จำนวนมักน้อยกว่า

การรักษา

การรักษามักประกอบด้วยสหสาขาวิชา เช่น ประสาทแพทย์เพื่อดูแลด้านอาการชักและพัฒนาการของเด็ก จักษุแพทย์เพื่อตรวจตา และแพทย์เวชพันธุศาสตร์เพื่อให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ เป็นต้น

ในส่วนของผิวหนัง adenoma sebaceum สามารถให้การรักษาด้วย CO_2 หรือ argon laser อย่างไรก็ตามรอยโรคก็มักจะกลับเป็นซ้ำ

การตรวจสืบค้นหรือคัดกรองตามแนวทางของ NIH-sponsored Tuberous Sclerosis Consensus Conference Subcommitee ได้แนะนำให้ผู้ป่วยที่พึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น tuberous sclerosis ควรตรวจพัฒนาการทางประสาท, การตรวจตา, EKG, cranial CT/MRI, renal ultrasound ในผู้ป่วยทุกราย ทำ EEG, echocardiogram เมื่อมีข้อบ่งชี้ และแนะนำให้ตรวจภาพรังสีทรวงอกในผู้ใหญ่ที่เป็นผู้หญิงเพื่อคัดกรองหา lymphangioleiomyomatosis จากนั้นให้ทำการติดตามพัฒนาการทางประสาทอีกครั้งเมื่อจะเข้าโรงเรียนและทำ renal ultrasound และ cranial CT/MRI ทุก 1-3 ปี สำหรับการสืบค้นอื่นๆ ให้ทำเมื่อมีข้อบ่งชี้

Leprosy

เกิดจากเชื้อ *Mycobacterium leprae* เมื่อเชื้อเข้าสู่ร่างกายจะไปอยู่รอบเส้นประสาทที่ผิวหนัง ถ้าร่างกายมีภูมิต้านทานดีจะเป็นอยู่เฉพาะที่หรือหายไป ถ้าภูมิต้านทานไม่ดีเชื้อจะแพร่กระจายเกิดเป็นรอยโรคทั่วไป ดัง

นั้นลักษณะทางคลินิกจึงขึ้นกับภูมิต้านทานของผู้ป่วยเป็นสำคัญ

ลักษณะทางคลินิก

อวัยวะที่สำคัญคือ ผิวหนังและเส้นประสาทส่วนปลาย อาการมักจะเกิดแบบค่อยเป็นค่อยไป ไม่รุนแรง ยกเว้นมีอาการเห่อของโรคเกิดขึ้น ดังนั้นลักษณะทางคลินิกจึงมีลักษณะทั้งอาการทางคลินิกของโรคทั้งที่มีผื่นร่วมกับอาการจากเส้นประสาทส่วนปลายที่ถูกทำลาย และยังมีอาการที่เกิดขึ้นจากการเห่อของโรคซึ่งเป็นปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน

การวินิจฉัยโรคเรื้อนมี cardinal sign ในการวินิจฉัยประกอบด้วย ≥ 1 ข้อต่อไปนี้คือ

1. Hypopigmented or reddish skin lesion(s) with definite loss of sensation
2. Damage of the peripheral nerves as demonstrated by loss of sensation and weakness of the muscles of hands, feet or face
3. Positive skin smear

ดังนั้นทางคลินิกผู้ป่วยมาจึงอาจมาด้วย

1. รอยโรคเป็น hypopigmented macule หรือ erythematous plaque หรือ shiny erythematous plaque หรือ tophic ulcer
2. บริเวณของรอยโรคเสียความรู้สึก ชา ผิวหนังแห้ง เหงื่อไม่ออก ขนร่วง
3. เส้นประสาทโต กล้ามเนื้อลีบ กล้ามเนื้ออ่อนแรง
4. คัดจมูกเรื้อรัง จมูกหรือติ่งหูหนาเป็นมัน หลับตาไม่ได้ คิ้วร่วง ที่เรียกว่าหูหนาตาเล่อ ซึ่งมักพบในกลุ่มที่มีเชื้อมากแบบ lepromatous leprosy
5. อาการของการเห่อของโรคมีเส้นประสาทที่เจ็บกดเจ็บตามแนวประสาททำให้มีกล้ามเนื้ออ่อนแรงทำกิจวัตรประจำวันได้ไม่ถนัด อาจจะมีผื่นใหม่ที่เกิดขึ้นผื่นแดงกดเจ็บ ร่วมกับมีไข้สูง เจ็บอัณฑะ ตาแดง มองไม่ชัดจากการมี acute iridocyclitis และปวดข้อเป็นต้น

การตรวจเพิ่มเติม

- Slit skin smear วัตถุประสงค์เพื่อช่วยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น multibacillary (MB) และ paucibacillary (PB) เพื่อจำแนกก่อนให้การรักษา
- Skin biopsy การวินิจฉัยโรคสามารถทำได้จากการตรวจร่างกายทางคลินิกและผลการตรวจ skin slit smear เป็นหลัก ควรพิจารณาทำ skin biopsy ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคไม่จำเพาะ

ชนิดของโรคเรื้อน

ที่นิยมใช้กันทั่วไปคือ การแบ่งแบบ Ridley Jopling ซึ่งแบ่งชนิดของโรคเรื้อนตามลักษณะทางคลินิก ส่วนขององค์การอนามัยโลกแบ่งเพื่อประโยชน์ในการรักษาเป็นโรคชนิดเชื้อน้อย (paucibacillary) และชนิดเชื้อมาก (multibacillary) การแบ่งทั้งสองแบบสามารถเทียบกันได้ดังตารางที่ 96.3

การดำเนินของโรค

ขึ้นอยู่กับภูมิต้านทานของร่างกายเป็นสำคัญ โรคอาจจะอยู่ในชนิดใดชนิดหนึ่งได้หลายปีถ้าไม่ได้รับการรักษา หรือโรคที่มีเชื้อมากอาจจะเป็นโรคที่มีเชื้อน้อยลงถ้ามีภูมิต้านทานดี และโรคที่มีเชื้อน้อยอาจจะกลายเป็นชนิดที่มีเชื้อมากได้ถ้าภูมิต้านทานเลวลง ในผู้ป่วย indeterminate leprosy ถ้าภูมิต้านทานดีจะหายได้เอง แต่ถ้าภูมิต้านทานไม่ดีจะเป็นมากขึ้น

ปฏิกิริยาในโรคเรื้อน

มี 2 แบบคือ reversal reaction และ erythema nodosum leprosum

Reversal reaction เกิดจากการเปลี่ยนแปลงภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย (cell-mediated hypersensitivity) มักพบในผู้ป่วยชนิด BT, BB, BL และ LL รอยโรคจะนูนแดงเจ็บ มีเส้นประสาทอักเสบ มีไข้ มีการทำลายของเนื้อเยื่อและเชื้อ ซึ่งอาการอาจจะดีขึ้นหรือเลวลงก็ได้ แต่มักเกิดความพิการได้จากเส้นประสาทอักเสบ

Erythema nodosum leprosum (ENL) เป็น

ตารางที่ 96.3 เปรียบเทียบการแบ่งชนิดของโรคเรื้อนทั้งสองแบบ

WHO classification	Ridley Jopling classification
Paucibacillary leprosy	Indeterminate leprosy (I)
	Tuberculoid leprosy (TT)
	Borderline tuberculoid leprosy (BT)
Multibacillary leprosy	Borderline borderline (BB)
	Borderline lepromatous leprosy (BL)
	Lepromatous leprosy (LL)

Misc

ปฏิกิริยาอิมมูนโดยมีแอนติเจนแอนติบอดีคอมเพล็กซ์ไปจับรอบหลอดเลือด ทำให้เกิดหลอดเลือดอักเสบ มักพบในผู้ป่วย LL และ BL จะพบเป็น papule หรือ nodule สีแดง กดเจ็บทั่วๆ ไป ผู้ป่วยมักมีไข้และอาการปวดข้อร่วมด้วย

การรักษา

ชนิดเชื้อน้อย ให้ dapsone 50-100 มก./วัน ร่วมกับ rifampicin 600 มก./เดือน นาน 6 เดือน

ชนิดเชื้อมาก ให้ dapsone 50-100 มก./วัน ร่วมกับ clofazimine 50 มก./วัน นอกจากนี้ต้องให้ rifampicin 600 มก./เดือน และ clofazimine 300 มก./เดือน โดยให้ทุกเดือน รวมระยะเวลาการรักษา 2 ปี

Reversal reaction ให้ prednisolone 20 - 40 มก./วัน แล้วลดขนาดลงช้าๆ ภายใน 2 - 3 เดือน ส่วนใน ENL ถ้าเป็นน้อยให้แอสไพริน แต่ถ้าเป็นมากให้ prednisolone 20 - 40 มก./วัน แล้วลดขนาดลงให้หมดภายใน 1 เดือน

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller As, Leffell DJ, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 2 Vol. 7th ed. New York: McGrawHill; 2008.
2. Callen JP, Horn TD, Mancini AJ, Salasche SJ, Schaffer JV, eds. Dermatology. Jean L Bolognia. 2 Vol. 2nd ed. Spain: Mosby; 2008.
3. James WD, Berger T, Elston D, eds. Andrews' Diseases of the Skin, 10th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2006.
4. พรรณแข มไหสวริยะ. โรคผิวหนัง : การวินิจฉัยทางคลินิกและจุลพยาธิวิทยา. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์; 2546.
5. อภิชาติ ศิวยาธร, กนกวลัย กุลทนันทน์. โรคผิวหนังต้องรู้ : สำหรับเวชปฏิบัติทั่วไป. กรุงเทพฯ: หมอชาวบ้าน; 2550.
6. สิริ เชี่ยวชาญวิทย์. โรคผิวหนังสำหรับเวชปฏิบัติ. กรุงเทพฯ: บุ๊คเน็ท; 2544.

Index

N

O

P